



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 34 317 T2** 2008.01.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 155 418 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 34 317.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/00690**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 906 494.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/051136**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **31.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.11.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **11.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.01.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **G21G 4/08** (2006.01)  
**A61N 5/10** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

<b>121540 P</b>	<b>25.02.1999</b>	<b>US</b>
<b>130654 P</b>	<b>23.04.1999</b>	<b>US</b>
<b>9914202</b>	<b>17.06.1999</b>	<b>GB</b>

(73) Patentinhaber:

**GE Healthcare Ltd., Little Chalfont,  
Buckinghamshire, GB**

(74) Vertreter:

**Hammonds Rechtsanwälte Patentanwälte, 80539  
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**SNOW, Robert Allen, West Chester, PA 19380, US;  
WOLFE, Henry, Glenmoore, PA, US; RYDBECK,  
Anna, 205 12 Malmö, SE; GJORSVIK, Tore  
Nycomed Imag, 0401 Oslo, NO; COFFEY, Steven,  
Pottsdown, PA 19465, US; MALMGREN, Hakan,  
205 12 Malmö, SE; AXELSSON, Oskar, 205 12  
Malmö, SE**

(54) Bezeichnung: **MEDIZINISCHE INSTRUMENTE UND VORRICHTUNGEN MIT VERBESSERTER ULTRA-  
SCHALL-SICHTBARKEIT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

### Beschreibung

**[0001]** Diese Erfindung bezieht sich auf die Radiotherapie. Insbesondere bezieht sie sich auf radioaktive Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie und insbesondere auf radioaktive Quellen mit verbesserter Ultraschallbildgebungssichtbarkeit.

**[0002]** Brachytherapie ist ein allgemeiner Begriff, der die medizinische Behandlung abdeckt, die die Anordnung einer radioaktiven Quelle in der Nähe eines erkrankten Gewebes beinhaltet, und die die temporäre oder permanente Implantation oder Insertion einer radioaktiven Quelle in den Körper eines Patienten beinhaltet kann. Die radioaktive Quelle wird dadurch in der Nachbarschaft zum Gebiet des behandelten Körpers angeordnet. Dies hat den Vorteil, dass die geeignete Dosis von Strahlung an die Behandlungsstelle mit relativ niedrigen Dosierungen von Strahlung an umgebendes oder intervenierendes gesundes Gewebe geliefert werden kann.

**[0003]** Brachytherapie wurde zur Verwendung bei der Behandlung einer Vielzahl von Zuständen vorgeschlagen, einschließlich Arthritis und Krebs, z.B. Brust-, Hirn-, Leber- und Ovarialkrebs, und insbesondere Prostatakrebs bei Männern (siehe z.B. J.C. Blasko et al., The Urological Clinics of North America, 23, 633–650 (1996), und H. Ragde et al., Cancer, 80, 442–453 (1997)). Prostatakrebs ist die am meisten übliche Form von Malignität bei Männern in den USA, mit mehr als 44.000 Toten allein im Jahr 1995. Die Behandlung kann die temporäre Implantation einer radioaktiven Quelle für eine berechnete Zeitdauer beinhalten, gefolgt von ihrer Entfernung.

**[0004]** Alternativ kann die radioaktive Quelle in den Patienten permanent implantiert und dort belassen werden, um zu einem inerten Zustand über eine vorhersagbare Zeit zu zerfallen. Die Verwendung von temporärer oder permanenter Implantation hängt von dem gewählten Isotop und der Dauer und Intensität der erforderlichen Behandlung ab.

**[0005]** Permanente Implantate für die Prostatabehandlung umfassen Radioisotope mit relativ kurzen Halbwertszeiten und niedrigeren Energien relativ zu temporären Quellen. Beispiele von permanent implantierbaren Quellen umfassen Iod-125 oder Palladium-103 als das Radioisotop. Das Radioisotop ist im allgemeinen in einem Titangehäuse eingekapselt, um eine verschlossene radioaktive Quelle oder ein „Seed“ zu bilden, das dann implantiert wird. Temporäre Implantate für die Behandlung von Prostatakrebs können Iridium-192 als das Radioisotop beinhalten.

**[0006]** Kürzlich wurde Brachytherapie auch zur Behandlung von Restenose vorgeschlagen (für Überblicke siehe R. Waksman, Vascular Radiotherapy Monitor, 1998, 1, 10–18, und MedPro Month, Januar 1998, Seiten 26–32). Restenose ist eine Wiederverengung der Blutgefäße nach anfänglicher Behandlung der koronaren Herzkrankheit.

**[0007]** Die koronare Herzkrankheit ist ein Zustand, der aus der Verengung oder Blockade der Koronararterien resultiert, bekannt als Stenose, die beruhen kann auf vielen Faktoren einschließlich der Bildung von atherosklerotischen Plaques innerhalb der Arterien. Derartige Blockaden oder Verengung können behandelt werden durch mechanische Entfernung des Plaques oder durch Einführung von Stents, um die Arterie offen zu halten. Eine der üblichsten Formen der Behandlung ist eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) – auch bekannt als Ballon-Angioplastie.

**[0008]** Gegenwärtig werden über eine halbe Millionen PTCA-Prozeduren jährlich in den USA allein ausgeführt. In der PTCA wird ein Katheter mit einem aufblasbaren Ballon an seinem distalen Ende in die Koronararterie eingeführt und an der Stelle der Blockade oder Verengung positioniert. Der Ballon wird dann aufgeblasen, was zum Abflachen des Plaques gegen die Arterienwand und Strecken der Arterienwand führt, resultierend in einer Vergrößerung des intraluminalen Durchgangswegs und daher vergrößerten Blutfluss.

**[0009]** PTCA besitzt eine hohe anfängliche Erfolgsrate, aber 30–50% der Patienten präsentieren sich selbst mit einem stenoseartigen Wiederauftreten der Krankheit, d.h. der Restenose, innerhalb von 6 Monaten. Eine Behandlung für die Restenose, die vorgeschlagen worden ist, ist die Verwendung einer intraluminalen Strahlungstherapie. Verschiedene Isotope, einschließlich Iridium-192, Strontium-90, Yttrium-90, Phosphor-32, Rhenium-186 und Rhenium-188 wurden zur Verwendung bei der Behandlung der Restenose vorgeschlagen.

**[0010]** Herkömmliche radioaktive Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie umfassen sogenannte „Seeds“, die glatte, verschlossene Behälter sind z.B. aus Titan oder Edelstahl, die ein Radioisotop innerhalb

einer verschlossenen Kammer enthalten, aber es erlauben, dass Strahlung durch die Behälter-/Kammerwände austritt (US 4,323,055 und US 3,351,049). Derartige Seeds sind nur nützlich zur Verwendung mit Radioisotopen, die Strahlung emittieren, die durch die Kammer-/Behälterwände dringen kann. Deshalb werden derartige Seeds im allgemeinen mit Radioisotopen verwendet, die  $\gamma$ -Strahlung oder niedrigerenergetische Röntgenstrahlen emittieren, eher als mit  $\beta$ -emittierenden Radioisotopen.

**[0011]** In der Brachytherapie ist es für das medizinische Personal, das die Behandlung verabreicht, entscheidend für das therapeutische Ergebnis, die relative Position der radioaktiven Quelle in Bezug auf das zu behandelnde Gewebe zu kennen, um sicherzustellen, dass die Strahlung an das richtige Gewebe verabreicht wird und dass keine lokalisierte Über- oder Unterdosierung auftritt. Gegenwärtige Seeds beinhalten deshalb typischerweise einen Marker für Röntgenstrahlungsbildgebung, wie ein strahlungsundurchlässiges Metall (z.B. Silber, Gold oder Blei). Der Ort des implantierten Seeds wird dann über Röntgenstrahlungsbildgebung ermittelt, die den Patienten einer zusätzlichen Strahlungs-dosis aussetzt. Derartige strahlungsundurchlässige Marker sind typischerweise so geformt, dass die Bildgebung eine Information über die Orientierung, wie auch den Ort des Seeds im Körper gibt, da beide für genaue Strahlungs-dosimetrie-Berechnungen nötig sind.

**[0012]** Die permanente Implantation von radioaktiven Brachytherapie-Quellen für die Behandlung von beispielsweise Prostatakrebs kann unter Verwenden einer offenen Laparotomie-Technik mit direkter visueller Beobachtung der radioaktiven Quellen und des Gewebes ausgeführt werden. Jedoch ist die Prozedur relativ invasiv und führt oft zu unerwünschten Nebenwirkungen beim Patienten. Eine verbesserte Prozedur, die die transperineale Insertion radioaktiver Quellen in vorbestimmte Bereiche der erkrankten Prostata-drüse unter Verwenden einer externen Vorlage umfasst, um einen Referenzpunkt für die Implantation einzurichten, wurde vorgeschlagen (siehe z.B. Grimm, P.D., et al., Atlas of the Urological Clinics of North America, Band 2, Nr. 2, 113–125 (1994)). Im allgemeinen werden diese radioaktiven Quellen, z.B. Seeds, mittels einer Nadelvorrichtung eingesetzt, während ein externer Tiefenmesser verwendet wird, während sich der Patient in der dorsalen Lithotomie-Position befindet.

**[0013]** Bevorzugt wird die Insertion oder Implantation einer radioaktiven Quelle für Brachytherapie unter Verwenden von relativ nicht-invasiven Techniken ausgeführt, wie beispielsweise Techniken, die Nadeln und/oder Katheter einbeziehen. Es ist möglich, einen Ort für jede radioaktive Quelle zu berechnen, was das erwünschte Strahlungs-dosisprofil ergeben wird. Dies kann ausgeführt werden unter Verwenden einer Kenntnis des Radioisotopen-Gehalts jeder Quelle, zusammen mit den Dimensionen der Quelle, der genauen Kenntnis der Abmessungen des Gewebes oder der Gewebe in Bezug zu dem/denen die Quelle angeordnet werden soll, plus der Kenntnis der Position des Gewebes relativ zu einem Referenzpunkt. Die Dimensionen von Geweben und Organen innerhalb des Körpers zur Verwendung in derartigen Dosierungsberechnungen können vor dem Anordnen der radioaktiven Quelle unter Verwendung herkömmlicher diagnostischer Bildgebungstechniken einschließlich Röntgenstrahlungsbildgebung, Magnetresonanztomographie (MRI) und Ultraschallbildgebung erhalten werden. Ultraschallbildgebung besitzt den Vorteil, eine Echtzeit-Bildgebungstechnik zu sein.

**[0014]** Jedoch können Schwierigkeiten während der Prozedur des Anordnens der radioaktiven Quelle auftreten, die die Genauigkeit des Anordnens der Quelle nachteilig beeinflussen können, falls nur die Bilder vor dem Anordnen verwendet werden, um das Anordnen der Quelle zu leiten. Zum Beispiel kann sich das Gewebevolumen als ein Ergebnis von Schwellung oder Ableiten von Fluid zu und von dem Gewebe ändern. Die Gewebeposition kann sich im Körper des Patienten relativ zu einem ausgewählten internen oder externen Referenzpunkt als ein Ergebnis beispielsweise einer Manipulation während chirurgischer Prozeduren, der Bewegung des Patienten oder Änderungen im Volumen von benachbartem Gewebe ändern. Daher ist es schwierig, eine genaue Anordnung von Quellen zu erreichen, um ein erwünschtes Dosierungsprofil in der Brachytherapie zu erreichen, unter Verwenden nur der Kenntnis der Gewebeanatomie und der Position, die vor der Anordnungsprozedur erhalten wurde. Deshalb ist es vorteilhaft, wenn Echtzeit-Sichtbarmachen sowohl des Gewebes als auch der radioaktiven Quelle bereitgestellt werden kann. Ein besonders bevorzugtes Bildgebungsverfahren ist aufgrund ihrer Sicherheit, der Leichtigkeit der Verwendung und niedriger Kosten die Ultraschallbildgebung.

**[0015]** Während des Anordnens der radioaktiven Quellen in ihrer Position kann der Chirurg die Position von Geweben, wie die Prostata-drüse, überwachen, unter Verwenden beispielsweise von transrektalen Ultraschall-Puls-Echo-Bildgebungstechniken, die den Vorteil von niedrigem Risiko und Einfachheit für sowohl den Patienten als auch den Chirurgen bieten. Der Chirurg kann auch die Position der relativ großen Nadel überwachen, die in Implantationsprozeduren verwendet wird, unter Verwenden von Ultraschall. Während der Implantations- oder Insertionsprozedur kann der Ort der Quelle als benachbart zur Spitze der Nadel oder einer anderen, für die Prozedur verwendeten Vorrichtung abgeleitet werden. Jedoch sollte der relative Ort jeder getrennten radioaktiven Quelle nachfolgend nach der Implantationsprozedur ermittelt werden, um zu bestimmen, ob

es sich um einen erwünschten oder unerwünschten Ort handelt, und um die Gleichmäßigkeit der therapeutischen Strahlungsdosis an das Gewebe zu bewerten. Radioaktive Quellen können innerhalb des Gewebes nach der Implantation wandern. Jedoch machen es die relativ kleine Größe gegenwärtiger radioaktiver Brachytherapie-Quellen und die spiegelnden Reflexionseigenschaften ihrer Oberflächen sehr schwierig, sie durch Ultraschallbildgebungstechniken zu detektieren, insbesondere wenn sie orientiert sind in anderen Richtungen als im Wesentlichen senkrecht zum einfallenden Ultraschallstrahl.

**[0016]** Es gibt deshalb eine Notwendigkeit für radioaktive Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie mit verbesserter Ultraschallbildgebungssichtbarkeit.

**[0017]** Ultraschallreflexionen können entweder spiegelnd (Spiegel-artig) oder gestreut (diffus) sein. Biologisches Gewebe reflektiert typischerweise Ultraschall auf eine gestreute Weise, während metallische Vorrichtungen dazu neigen, effektive Reflektoren von Ultraschall zu sein. Relativ große glatte Oberflächen, wie jene von Nadeln, die bei medizinischen Prozeduren verwendet werden, reflektieren Ultraschallwellen auf eine spiegelnde Weise.

**[0018]** Versuche wurden unternommen, um die Ultraschallsichtbarkeit einer relativ großen chirurgischen Vorrichtung zu verbessern, wie chirurgische Nadeln, feste Stilette und Kanülen, durch geeignete Behandlung ihrer Oberflächen, wie Aufrauen, Ritzen, Ätzen oder Beschichten. So offenbart US 4,401,124 ein chirurgisches Instrument (eine hohle Nadelvorrichtung), die ein Beugungsgitter auf der Oberfläche eingeritzt hat, um den Reflexionskoeffizienten der Oberfläche zu verbessern. Schallwellen, die die Rillen streifen, werden als sekundäre Wellenfronten in viele Richtungen gebeugt oder gestreut, und ein Prozentsatz jener Wellen wird durch den Ultraschall-Transducer detektiert. Das Beugungsgitter ist vorgesehen zur Verwendung am führenden Rand eines chirurgischen Instrumentes zur Einführung innerhalb eines Körpers oder zur Verwendung entlang einer Oberfläche eines Objektes, dessen Position überwacht werden soll, während es sich im Körper befindet.

**[0019]** US-Patent 5,081,997 offenbart chirurgische Instrumente mit Schall reflektierenden Teilchen, die in einen Teil der Oberfläche eingebettet sind. Die Teilchen streuen einfallenden Schall und ein Teil wird durch einen Ultraschall-Transducer detektiert.

**[0020]** US-Patent 5,383,466 offenbart eine medizinische Nadelvorrichtung, die Stellen besitzt, die mit Ablagerungen von polymerem Material beschichtet sind, das eine Matrix von Gasbläschen enthält, die eine gute Ultraschallreflektivität zeigen und eine gute Differenzierung zwischen der Beschichtung und den umgebenden Geweben unter Verwenden von Ultraschallbildgebung bereitstellen.

**[0021]** US-Patent 4,582,061 offenbart eine Punktiervorrichtung, die eine für Ultraschall kodierte Auslenkungs-skala von akustisch reflektiven gasförmigen Einschlüssen besitzt, die regelmäßig entlang der Länge der Vorrichtung beabstandet sind.

**[0022]** US-Patent 4,805,628 offenbart eine Vorrichtung, die für ein Langzeit-Verweilen im Körper eingeführt oder implantiert wird, wobei die Vorrichtung sichtbar für Ultraschall gemacht ist durch Bereitstellen eines Raumes in der Vorrichtung, der eine im wesentlichen Gasundurchlässige Wand besitzt, wobei ein derartiger Raum mit einem Gas oder einer Mischung von Gasen gefüllt ist. Die Erfindung ist gerichtet auf IUDs (Intrauterus-Vorrichtung), Prothesenvorrichtungen, Herzschrittmacher und dergleichen.

**[0023]** WO 98/19713 offenbart Flüssigkeiten und Verfahren zum Aufbringen von Beschichtungen, um die Echogenizität (d.h. Ultraschallsichtbarkeit) von medizinischen Vorrichtungen zu verstärken, einschließlich Nadeln, Kathetern, Stents, Shunts, Drainageröhrchen, Penisprothesen, Harnsphinkter, Dilatatoren, Einführer, Angiographie- und Angioplastievorrichtungen, Herzschrittmachen und künstliche Gelenke.

**[0024]** US-Patent 5,289,831 offenbart echogene medizinische Vorrichtungen, wie Katheter und Stents. In einer Ausführungsform umfasst das Material, aus dem die Vorrichtungen erzeugt sind, eine Mehrzahl von kugelförmig oder anders geometrisch geformten Teilchen in einer Matrix. Die Teilchen können innen einen hohlen Kugelraum umfassen (Spalte 8, Zeile 6). Flüssigkeiten, Gase, Gels, Mikrokapseln und/oder Coacervate, suspendiert in der Matrix, können alternativ entweder allein oder in Kombination verwendet werden, solange sie einen Verbund mit Ultraschall-reflektierenden Teilchen in der Matrix bilden (Spalte 8, Zeile 23–27).

**[0025]** WO 98/18387 offenbart medizinische Instrumente, wie Nadeln, von denen ein Teil der Oberfläche von einem Trägermaterial bedeckt ist, das eine Matrix oder Trägerstellen für ein Bläschenerzeugungsmittel bereitstellt, zum Erzeugen einer Mehrzahl von einzelnen beweglichen Bläschen in dem Bereich, um die Ultraschall-

sichtbarkeit des Instrumentes zu verbessern. Das Bläschenerzeugungsmittel umfasst eine reaktive Substanz. Bei Wechselwirkung mit einem Reaktanten reagiert die Substanz, um Bläschen zu erzeugen. In einem anderen Aspekt ist das Gaserezeugungsmaterial ein sprudelndes Material, wie Natriumhydrogencarbonat und Zitronensäurepulver, das in einem Epoxyharz geschichtet ist. Beim Inkontaktkommen mit einer Flüssigkeit wird eine Mehrzahl beweglicher Bläschen erzeugt. Die Bläschen sind fähig, sowohl durch das Trägermaterial zu wandern als auch in der Größe zu wachsen. Der Träger kann ein hydrophiles Material sein, das effektiv wirkt, um eine kleine Menge von Fluid aus dem Gewebe zum sprudelnden Material zu ziehen. Alternativ kann der abzubildende Bereich in ein Fluid eingetaucht werden vor der Insertion in ein Gewebe, um die Bläschenerzeugung zu initiieren.

**[0026]** Jedoch offenbart oder schlägt keiner des oben erwähnten Stands der Technik Verfahren zum Verbessern der Ultraschallsichtbarkeit radioaktiver Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie vor, einschließlich der relativ viel kleineren radioaktiven Quellen oder Seeds zur Verwendung in permanenten Implantaten, noch die Notwendigkeit, verbesserte Ultraschallsichtbarkeit derartiger Quellen bereitzustellen.

**[0027]** Gemäß eines Aspektes der vorliegenden Erfindung ist bereitgestellt eine radioaktive Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie, die mindesten einen Teil ihrer Oberfläche beschichtet hat, wodurch die Ultraschallsichtbarkeit der radioaktiven Quelle in vivo verbessert wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung umfasst eines oder mehrere der folgenden:

- (i) ein Matrixmaterial, das eine Mehrzahl von kontrastverstärkenden Elementen enthält;
- (ii) Magnesium;
- (iii) eine Flüssigkeit oder ein Polymer, das seine Ultraschallbildgebungseigenschaften beim Erhöhen der Temperatur von Umgebungs- auf physiologische Temperatur ändert;
- (iv) eine Flüssigkeit oder ein Polymer, das seine Ultraschallbildgebungseigenschaften als ein Ergebnis einer Änderung im pH ändert;
- (v) eine im Wesentlichen nichtpolymere biokompatible Verbindung, die eine diskontinuierliche Beschichtung bildet.

**[0028]** Gemäß eines weiteren Aspektes der Erfindung ist bereitgestellt ein Verfahren zur Herstellung einer beschichteten radioaktiven Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem die Beschichtung umfasst eine im Wesentlichen nichtpolymere biokompatible Verbindung, die eine diskontinuierliche Beschichtung bildet, wobei das Verfahren umfasst Bereitstellen einer Zusammensetzung in Pulverform, umfassend eine nichtpolymere biokompatible Verbindung, und Einschmelzen der Verbindung, um eine Beschichtung auf der radioaktiven Quelle zu bilden.

**[0029]** Geeignete Radioisotope sind in der Technik bekannt. Ein beliebiges Radioisotop, das zur Verwendung in der Brachytherapie geeignet ist, kann in den Quellen der Erfindung verwendet werden. Nicht beschränkende Beispiele umfassen Palladium-103, Iod-125, Strontium-89, Schwefel-35, Iridium-192, Yttrium-90, Rhenium-186, Rhenium-188, Cäsium-131, Gold-198, Thulium-170, Chrom-56, Arsen-73, Phosphor-32 und Mischungen davon. Besonders bevorzugte Radioisotope umfassen Palladium-103 und Iod-125.

**[0030]** Geeignete Träger können umfassen Trägermaterialien wie Kunststoffe, Graphit, Zeolithe, Keramiken, Gläser, Metalle, Polymermatrizen, Ionenaustauschharze oder andere, bevorzugt poröse Materialien. Das Trägermaterial kann in der Form einer Kugel, eines Drahtes oder einer Stange vorliegen. Derartige Trägermaterialien können eingekapselt sein in einem hohlen versiegelten biokompatiblen Behälter, z.B. einen Metallbehälter, um eine versiegelte Quelle oder ein „Seed“ bereitzustellen oder das Trägermaterial kann bedeckt sein mit einer elektroplattierten Schale, z.B. einer Schicht aus einem Metall, wie Silber oder Nickel. Alternativ kann der Träger umfassen einen hohlen versiegelten biokompatiblen Behälter, der direkt das Radioisotop einkapselt ohne die Notwendigkeit für ein biokompatibles Trägermaterial. Geeignete biokompatible Trägermaterialien umfassen Metall oder Metalllegierungen, wie Titan, Gold, Platin und Edelstahl; Kunststoffe wie Polyester und Vinylpolymere und Polymere aus Polyurethan, Polyethylen und Poly(vinylacetat); Verbundwerkstoffe wie Verbundwerkstoffe aus Graphit, und Glas, wie Matrizen, die Siliciumoxid umfassen. Der Behälter kann auch auf der außen Seite plattiert sein mit einem biokompatiblen Metall, z.B. Gold oder Platin. Titan und Edelstahl sind bevorzugte Metalle für derartige Behälter.

**[0031]** Bevorzugt ist mindestens ein Teil der äußeren Oberfläche der Quelle versehen mit einer Beschichtung. Jedoch, falls der Träger einen hohlen Behälter umfasst, kann ein Teil der inneren Oberfläche des Behälters versehen sein mit einer Beschichtung entweder zusätzlich oder anstelle der äußeren Oberfläche. Falls nur die innere Oberfläche des Behälters beschichtet ist, sollte die Wand des Behälters nicht so dick sein, dass sie die Ultraschallenergie daran hindert, in das Innere des Behälters durchzudringen und reflektiert zu werden. Eine

Beschichtung auf einer inneren Oberfläche ist jedoch nicht bevorzugt.

**[0032]** Das Radioisotop kann auch in eine Polymermatrix oder einen Kunststoff oder einen keramischen Verbundwerkstoff eingebaut sein, und/oder kann einen Teil der Behälterwand bilden. Zum Beispiel, falls eine Metalllegierung zum Bilden eines Behälters verwendet wird, kann dann eine Komponente der Legierung ein geeignetes Radioisotop sein. Falls ein Behälter aus einem Verbundwerkstoffmaterial erzeugt ist, kann eine Komponente des Verbundwerkstoffes ein geeignetes Radioisotop sein.

**[0033]** Die Quelle sollte eine Gesamtgröße und Abmessungen besitzen, die für ihren beabsichtigten Zweck geeignet sind. Seeds zur Verwendung bei der Behandlung von Prostatakrebs sind z.B. typischerweise im wesentlichen zylindrisch in der Form und annähernd 4,5 mm lang, mit einem Durchmesser von annähernd 0,8 mm, derart, dass sie an die Behandlungsstelle unter Verwenden einer subkutanen Nadel geliefert werden können. Zur Verwendung bei der Behandlung von Restenose sollte eine Quelle geeignete Abmessungen besitzen, um in eine koronare Arterie eingefügt zu werden, z.B. mit einer Länge von ungefähr 10 mm und einen Durchmesser von ungefähr 1 mm, bevorzugt einer Länge von ungefähr 5 mm und einem Durchmesser von ungefähr 0,8 mm, und am meisten bevorzugt mit einer Länge von ungefähr 3 mm und einem Durchmesser von ungefähr 0,6 mm. Quellen zur Verwendung bei der Behandlung von Restenose werden typischerweise an die Behandlungsstelle unter Verwenden herkömmlicher Kathetermethodik geliefert. Die Quellen können auch im wesentlichen kugelförmig in der Form sein.

**[0034]** Die Quellen der Erfindung können als permanente Implantate oder für die temporäre Insertion in einen Patienten verwendet werden. Die Wahl des Radioisotops und der Art der Quelle, plus dem Verfahren der verwendeten Behandlung, hängt teilweise von dem zu behandelnden Zustand ab.

**[0035]** Gegebenenfalls kann die äußere Oberfläche der Beschichtung aufgeraut sein, d.h. das Beschichtungsmaterial kann anders als glatt in seinen Oberflächenmerkmalen sein. Ein derartiges Aufrauen kann weiter die Ultraschallsichtbarkeit der Quelle verbessern.

**[0036]** Das Beschichtungsmaterial sollte biokompatibel sein. Gegebenenfalls kann das Beschichtungsmaterial auch bioabsorbierbar sein. Die Beschichtung sollte dick genug sein, dass die Ultraschallsichtbarkeit der Quelle verbessert wird, aber nicht zu dick, dass die beschichtete Quelle nicht unter Verwenden herkömmlicher Verabreichungsverfahren und -vorrichtungen verabreicht werden kann. Z.B., falls die Quelle ein radioaktives Seed ist, ist der gesamte Durchmesser des beschichteten Seed bevorzugt kleiner als der Innendurchmesser einer 18-Eichmaß-Nadel (0,838 mm oder 0,0330 Inch). Daher wird beispielsweise, falls ein radioaktives Seed einen Durchmesser von 0,8 mm besitzt, die maximale Dicke jeglicher Beschichtung 19 µm betragen, falls das beschichtete Seed unter Verwenden einer 18-Eichmaß-Nadel mit einem nominalen Innendurchmesser von 0,838 mm verabreicht werden soll. Die Beschichtung beträgt bevorzugt zwischen ungefähr 1 und 100 µm in der Dicke, bevorzugt dazwischen ungefähr 5 und 50 µm in der Dicke.

**[0037]** Die Beschichtung kann von einheitlicher oder nicht-einheitlicher Dicke sein. Die Beschichtung kann die gesamte äußere Oberfläche der Quelle oder nur einen Teil der Oberfläche bedecken. Z.B. kann die Beschichtung vorhanden sein als ein Band um das Zentrum der Quelle, oder kann an den Enden einer nicht-kugelförmigen Quelle angeordnet sein. Bevorzugt ist die Beschichtung vorhanden in einer spiralförmigen Konfiguration auf der äußeren Oberfläche der Quelle.

**[0038]** Das Beschichtungsmaterial kann ein Matrixmaterial umfassen, das enthält eine Mehrzahl von kontrastverstärkenden Elementen, wie Bläschen oder Mikrobläschen eines Gases oder eines Vorläufers zu einem Gas, oder Ultraschall-reflektierende Teilchen, z.B. hohle oder feste Teilchen, entweder einheitlich oder nicht-einheitlich verteilt in der Matrix. Die kontrastverstärkenden Elemente sollten zur verbesserten Ultraschallsichtbarkeit und Detektierbarkeit der Quelle beitragen.

**[0039]** Die kontrastverstärkenden Elemente sind bevorzugt ungefähr 0,1–500 µm in der Größe (d.h. im Durchmesser, Länge oder Breite), bevorzugter 1–50 µm und am meisten bevorzugt 5–10 µm in der Größe.

**[0040]** Das Matrixmaterial kann ein Polymer sein. Beispiele geeigneter Polymere umfassen Polyurethane, Polyethylen, Polypropylen, Poly(ethylen-co-vinylacetat), einschließlich teilweise hydrolysiertes Poly(ethylen-co-vinylacetat), Poly(ethylen-co-vinylalkohol), Polysilikone, Polybutylen und isomeres Polybutylen, wie Polyisobutylen, Polyisopren, halogenierte Gummis, halogenierte Elastomere, wie Polyvinyl-chlorid, Polymere und Copolymere von Vinylalkylenen, polymere Ethylenoxide, Polyether, Polyacrylate, wie Poly(hydroxyethylacrylat), Farben, wie Chemglaze A276, S13GLO, YB-71 und D-11, welche die Farben sind, die auf dem

US-Spaceshuttle verwendet werden, Polyepoxide, wie Polymere von Glycidol, Polycrylamide, Polypeptide, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine und der gleichen.

**[0041]** Mischungen von Polymeren umfassen kompatible Polymere und Phasen-trennende inkompatible Polymere können verwendet werden in den Beschichtungsmaterialien. Beispiele geeigneter Film-bildender Polymere können gefunden werden in WO 98/19713.

**[0042]** Ein geeignetes Beschichtungsmaterial für die radioaktiven Quellen der Erfindung ist erhältlich unter dem Namen ECHOCOAT™ von STS Biopolymers, Inc. of Henrietta, New York State, USA. Derartige Beschichtungen wurden auf anderen medizinischen Vorrichtungen aufgebracht, wie Nadeln, um die Ultraschallsichtbarkeit zu verbessern. (Advances in Ultrasound Imaging, PR Newswire, 24. Februar 1998, Seiten 0224, NYTU 089).

**[0043]** Geeignete Beschichtungsmaterialien zur Verwendung in der Erfindung umfassen auch Matrixmaterialien, wie eine geschmolzene Aminosäure (z.B. Glycin, Serin, Threonin, Cystein, Tyrosin, Asparagin, Glutamin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Lysin, Arginin, Histidin, Alanin, Hydroxyprolin, Isoleucin, Methionin, Norleucin, Ornithin, Phenylalanin, Prolin, Pyroglutaminsäure, Sarcosin, Tryptophan, Valin, und natürlich auftretende Derivate, davon), Glucuronsäure, Glucosäure, Glucarsäure, Galcturonsäure, Mannuronsäure, Glucosamin, Galactosamin und Neuraminsäure und natürlich auftretende Derivate davon, oder ein geschmolzener Zucker (z.B. Erythrose, Threose, Ribose, Arabinose, Xylose, Lyxose, Alloose, Altrose, Glucose, Mannose, Gulose, Idose, Galactose, Talose, Erythulose, Ribulose, Xylulose, Psicose, Fructose, Sorbose, Tagatose, Mannitol, Sorbitol, Lactose, Saccharose, Trehalose, Maltose, Cellubiose, und dergleichen), wobei beispielhaft geschmolzene Monosaccharide sechs Kohlenstoffatome besitzen können (z.B. Alloose, Altrose, Glucose, Mannose, Gulose, Idose, Galactose, Talose, Fructose, Psicose und Tagatose), fünf Kohlenstoffatome (z.B. Ribose, Arabinose, Xylose, Lyxose, Ribulose und Xylulose), oder vier Kohlenstoffatome (z.B. Erythrose, Threose und Erythulose), oder geschmolzene Mischungen dieser Materialien.

**[0044]** Im Falle einer unlöslichen Beschichtung würden die Matrix und die Teilchen mit der Quelle verbleiben sogar nach der Implantation oder Insertion der Quelle in den Körper eines Patienten. Im Falle einer löslichen oder lösenden Beschichtung sollte die Matrix biokompatibel sein und die Teilchen sollten biokompatibel und bevorzugt eliminierbar, abbaubar oder löslich sein.

**[0045]** Eine Polymerbeschichtung kann empfänglich sein für einen Abbau durch Strahlung, wenn sie auf der Oberfläche einer radioaktiven Quelle geschichtet ist. Strahlung umfasst Röntgenstrahlung,  $\gamma$ -Teilchenstrahlung,  $\beta$ -Teilchenstrahlung,  $\alpha$ -Teilchenstrahlung, ultraviolette Strahlung und Strahlung unsichtbaren Lichtes. Polymere, die als Beschichtungen für radioaktive Quellen verwendet werden, können resistenter gegenüber den Wirkungen der Strahlung gemacht sein, durch Einschließen von Antioxidanzmaterialien, Inhibitoren freier Radikale oder Kettentransfermittel freier Radikale in der Beschichtung.

**[0046]** Geeignete Antioxidantien sind in der Technik bekannt und umfassen Natriumbisulphat, Ascorbinsäure, Ester der Ascorbinsäure, wie Ascorbylpalmitat und -stearat, Vitamin E, Vitamin-E-acetat, Vitamin-E-palmitat, wie auch andere Ester von Tocopherol, Natriumsulfit, Natrium-metabisulfit, Cystein, Cystein-hydrochlorid, Thioglycolsäure, butyliertes Hydroxyanisol, butyliertes Hydroxytoluol, Lecithin, Propyl-gallat, Tetramethylpiperidin und ähnliche Bisdialkylmethylenamin-enthaltende Verbindungen, Pyrogallol, Polyhydroxyphenolverbindungen mit ortho- oder para-Hydroxygruppen, Hydrochinone, Tetrahydroxydimethyl-biphenyl, Nordihydroguajaretsäure, Tyrosin, Sarcosin, Chinolin, Nikotinsäure, Thioharnstoff, Thioessigsäure und Thioessigsäure-ester, Flammverzögerer und bromierte Alkyle. Zusätzlich können iodierte Röntgenstrahlungskontrastmittel und iodierte aromatische Materialien zu der Beschichtung gegeben werden, um die Stabilität des Polymers gegenüber Strahlungsinduzierten Abbau zu verbessern.

**[0047]** Weichmacher wie Vitamin-E-palmitat oder -acetat und ein oder mehrere Phthalatester können auch zur Beschichtung gegeben werden, um zu helfen, die Flexibilität aufrecht zu erhalten.

**[0048]** Geeignete kontrastverstärkende Teilchen umfassen Teilchen aus Metall (z.B. Titan oder Aluminium), Glas, Silika, Eisenoxid, Sand, Töne, Kohlenstoffe, wie Teflon, Kohlenstoffteilchen, wie Graphit, poröse, einheitlich in der Größe bemessene, nicht-aggregierte Teilchen, wie beschrieben in US 5,741,522 und US 5,776,496, hohle Mikrokapseln oder feste Mikrokügelchen, wie jene, die offenbart sind US 5,648,095 und Mikrokügelchen eines geschmolzenen Zuckers, einer geschmolzenen Aminosäure oder aus PEG.

**[0049]** Beispiele anderer derartiger Teilchen sind offenbart in US 5,289,831, US 5,081,997 und

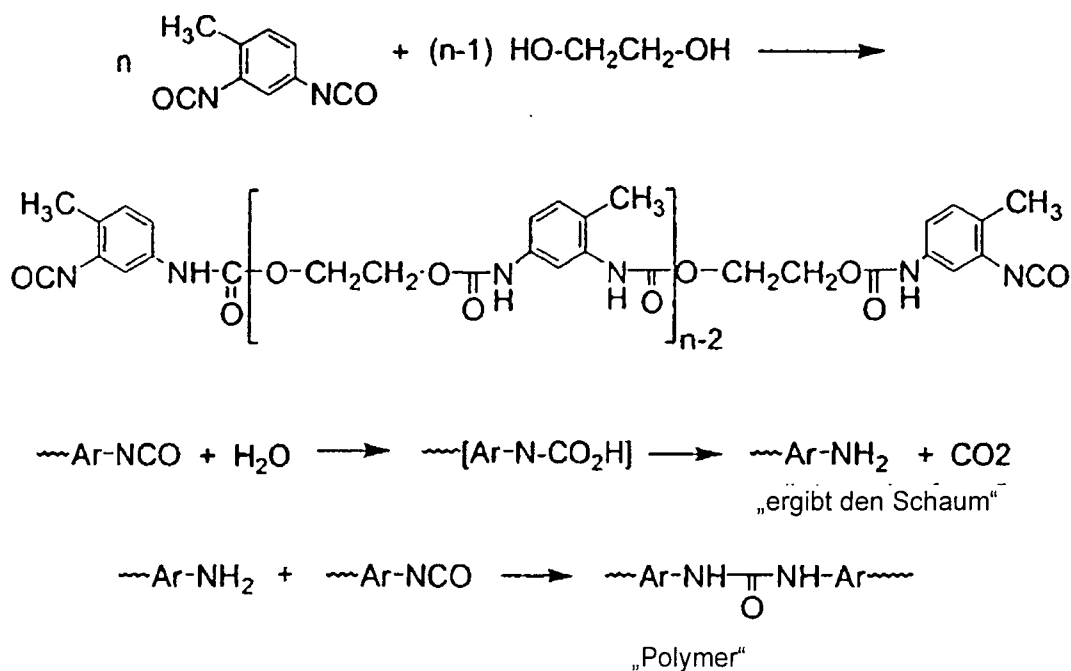
EP-A-0,500,023.

**[0050]** Die kontrastverstärkenden Elemente können einheitlich verteilt sein über das ganze Beschichtungsmaterial, oder sie können lokalisiert sein in bestimmten Bereichen. Z.B. können sie lokalisiert sein an Grenzflächen innerhalb der Beschichtung oder vorhanden sein an der Oberfläche der Beschichtung.

**[0051]** Die kontrastverstärkenden Elemente zur Verwendung in den Beschichtungen der Erfindung umfassen auch Bläschen oder Mikrobäschen aus Gasen, wie Luft, Kohlendioxid, Fluor-Kohlenstoffe, Freone, Stickstoff etc. US 5,333,613 offenbart Verfahren zum Herstellen von Mikrobäschen-Ultraschallkontrastmitteln. Bläschen können eingeführt werden in die Beschichtung durch Beschallen des geschmolzenen Beschichtungsmaterials in einer geeigneten Gasatmosphäre vor dem Beschichten der Quelle, dann Beschichten der Quelle und Kühlen, um das Beschichtungsmaterial zu verfestigen und so Bläschen aus Gas innerhalb der Beschichtung einzufrieren.

**[0052]** Alternativ können, falls das Beschichtungsmaterials einen Schaum umfasst, Bläschen aus Gas in der Beschichtung während der Bildung des Schaums eingefangen werden. Geeignete Schäume umfassen Polyurethanschäume, die sich beim Kontakt mit Wasser bilden. Andere geeignete Schäume können gebildet werden durch Reaktion eines sprudelnden Salzes, wie Benzol-diazonium-carboxylat (das Stickstoff und Kohlendioxid erzeugen kann), oder eine wasserfreie Mischung von Zitronensäure und Natriumbicarbonat (die verwendet werden kann, um Kohlendioxid im Wasser zu erzeugen) mit Wasser, oder durch Reaktion von beispielsweise einem Bicarbonatsalz mit Säure, in Anwesenheit eines Elastomers, das das erzeugte Gas einfangen kann. Andere Schäume können erhalten werden durch Beschichten der Quelle mit einem Film, umfassend eine niedrig kochende Flüssigkeit, wie Perfluorooctylbromid in der Form einer Emulsionsbeschichtung, und dann Erwärmen der Beschichtung, um ein Gas aus der Flüssigkeit herzustellen, und so Bilden eines Schaums.

**[0053]** Eine typische Reaktion für die Herstellung eines Polyurethan-Schaums ist in Schema 1 unten gezeigt.



Schema 1

**[0054]** Um eine Schaumbeschichtung herzustellen, kann eine Quelle mit Schaumvorläufern beschichtet werden und ein Schaum bei Einwirkung von geeigneten Bedingungen, z.B. bei Einwirkung von Wasser erzeugt werden. Mögliche Schaumvorläufer umfassen geeignete Vorpolymere, z.B. Vorpolymere, umfassend Isocyanatgruppen.

**[0055]** Zum Beispiel kann eine Quelle beschichtet sein mit einer/einem Mikrolage/Mikrofilm aus einem Diisocyanat, das teilweise mit einem zweiwertigen Alkohol, wie Ethylenglycol polymerisiert ist. Wenn Wasser einwirkt, kann eine derartige Lage oder ein derartiger Film reagieren und Kohlendioxidgas erzeugen und so einen Polyurethanschaum um den Träger bilden. Das Kohlendioxid wird im Schaum eingefangen werden. Derartige



Polyurethanschäume sollten gegenüber dem Körper inert sein und sich mit der Zeit nicht abbauen.

**[0056]** Das Polymer Polyurethan wird verwendet in andern medizinischen In-vivo-Anwendungen, wie Polyurethan-beschichtete Stents (WO 98/19713), was anzeigen soll, dass das Polymer biokompatibel sein sollte. Gegebenenfalls kann das Polymer z.B. vernetzt sein oder ein Triisocyanat oder Polyisocyanat in der Mikrolage oder in dem Mikrofilm enthalten.

**[0057]** Einwirkung von Wasser auf den Film oder die Lage kann erfolgen innerhalb eines Körpers eines Patienten, wenn die Quelle an einen Patienten verabreicht wird. Bevorzugt kann jedoch die Quelle bedeckt werden mit einem Polyurethanschäum vor der Verabreichung in den Körper. Dies kann eine bessere Steuerung der Reaktionsbedingungen ergeben und hilft sicherzustellen, dass eine ausreichende und gleichmäßige Beschichtung erreicht wird.

**[0058]** Eine Isocyanatgruppe kann mit Wasser reagieren, um  $\text{CO}_2$  und ein Amin zu bilden. Das Amin kann reagieren mit einer anderen Isocyanatgruppe, um einen Harnstoff zu bilden. Die Reaktion von Diaminen mit Diisocyanaten wurde beschrieben von S.R. Sandler und W. Karo in Polymer Synthesis, Volume I, Chapter 7, Academic Press, New York, 1974, Seiten 189–191. Harnstoffgruppen können auch reagieren mit Isocyanatgruppen, um Biuretgruppen zu bilden. Geeignete Isocyanat-enthaltende Vorpolymermaterialien umfassen Monoisocyanate, Diisocyanate, Triisocyanate, Polyisocyanate, oligomere Isocyanate und Vorpolymer, Oligomere und Co-polymere, enthaltend seitenständige oder terminale Isocyanatgruppen.

**[0059]** Monoisocyanat-enthaltene Materialien können nützlich sein bei der Erzeugung von Gasen und können wirken als Polymerketten-Terminierungsmittel bei der Bildung von Polyurethanen und Polyharnstoffen. Eine Polymerschicht kann gebildet werden aus einem oder mehreren Isocyanat-enthaltenden Vorpolymer-Materialien. Aliphatische und aromatische Monoisocyanat-enthaltende Materialien können auch polymerisiert werden, z.B. mit der Hilfe eines anionischen Katalysators, um 1-Nylons zu bilden. Derartige Reaktionen sind beschrieben von S.R. Sandler und W. Karo in Polymer Synthesis, Band III, Kapitel 8, Academic Press, New York, 1980.

**[0060]** Beispiele geeigneter Diisocyanat-enthaltender Vorpolymer-Materialien für die Bildung von Polymeren, wie Polyharnstoffen, umfassen Toluol-diisocyanat (CAS Register-Nr. 26477-62-5); 2,4-Toluol-diisocyanat (CAS Register-Nr. 584-84-9); 2,6-Toluol-diisocyanat (CAS Register-Nr. 91-08-7); 2,5-Toluol-diisocyanat (CAS Register-Nr. 614-90-4); 3,3'-Dimethoxy-benzidin-4,4'-diisocyanat (CAS Register-Nr. 91-93-0); p,p'-Diphenylmethan-diisocyanat (CAS Register-Nr. 101-68-8); 4,4'-Diphenylmethan-diisocyanat (CAS Register-Nr. 26447-40-5); trans-1,4-Cyclohexan-diisocyanat (CAS Register-Nr. 7517-76-2); Isophoron-diisocyanat (CAS Register-Nr. 4098-71-9); 3,3',5,5'-Tetraethyldiphenyl-methan-4,4'-diisocyanat (CAS Register-Nr. 105442-35-1); 3,3'-Bitolylen-4,4'-diisocyanat (CAS Register-Nr. 91-97-4); m-Phenylen-diisocyanat (CAS Register-Nr. 123-61-5); p-Phenylen-diisocyanat (CAS Register-Nr. 104-49-4); Dicyclohexylmethan-4,4'-diisocyanat (CAS Register-Nr. 5124-30-1); m-Xylylen-diisocyanat (CAS Register-Nr. 3634-83-1); 3,3'-Dichlordiphenyl-4,4'-diisocyanat (CAS Register-Nr. 5331-87-3); 1,2,4,5-Tetramethyl-3,6-diisocyanat (CAS Register-Nr. 719-61-9); 5-Chloro-2,4-toluol-diisocyanat (CAS Register-Nr. 15166-26-4); Methan-diisocyanat (CAS Register-Nr. 4747-90-4); Hexamethylen-diisocyanat (CAS Register-Nr. 822-06-0); 2,4,4-Trimethylhexamethylen-diisocyanat (CAS Register-Nr. 15646-96-5); Trimethylhexamethylen-diisocyanat (CAS Register-Nr. 28679-16-5); Octamethylen-diisocyanat (CAS Register-Nr. 10124-86-4); Tetramethylen-diisocyanat (CAS Register-Nr. 4538-37-8); 1,3-Bis(1-isocyanato-1-methylethyl)benzol (CAS Register-Nr. 2778-42-9); 3,3'-Dimethyldiphenyl-methan-4,4'-diisocyanat (CAS Register-Nr. 139-25-3); 4-Bromo-6-methyl-1,3-phenylen-diisocyanat (CAS Register-Nr. 55206-98-9); und alpha,alpha-Dimethyl-alpha,4-phenethyl-diisocyanat.

**[0061]** Bevorzugte Isocyanat-enthaltende Vorpolymermaterialien umfassen Hexamethylen-diisocyanat, Tetramethylen-diisocyanat, Toluol-diisocyanat und substitutionelle Isomere von Toluol-diisocyanat, trans-1,4-Cyclohexan-diisocyanat, 4,4'-Diphenylmethan-diisocyanat, Dicyclohexylmethan-4,4'-Diisocyanat und Isophoron-diisocyanat.

**[0062]** Ein geeignetes Triisocyanat-enthaltendes Vorpolymermaterial ist Triphenylmethan-4,4',4''-triisocyanat (CAS Register-Nr. 2422-91-5), das manchmal bekannt ist als Desmodur® RE.

**[0063]** Auch geeignet für die Bildung von Polymeren sind Isocyanat-enthaltene Vorpolymermaterialien, wie Oligomere und Polymere, die funktionelle Isocyanat-Gruppen umfassen. Diese umfassen auch Oligomere, die endständig mit Kappen versehene Isocyanat-Gruppen umfassen. Beispiele nützlicher oligomerer und polymerer Verbindungen, die Isocyanat-Gruppen enthalten umfassen Poly(tolylen-2,4-diisocyanat) (CAS Register-Nr. 26006-20-2, manchmal bekannt als Desmodur® IL), das löslich ist in Butyl-acetat als ein Lösungsmittel für Be-

schichtungszwecke; Tolylen-2,4-diisocyanat-terminiertes Poly(propylenglycol) (CAS Register-Nr. 9057-91-4); Tolylen-2,4-Diisocyanat-terminiertes Poly(ethylenadipat) (CAS Register-Nr. 9019-92-5); Tolylen-2,4-diisocyanat-terminiertes Poly(1,4-butandiol) (CAS Register-Nr. 9069-50-5); Isophoron-diisocyanat-terminiertes Poly(propylenglycol) (CAS Register-Nr. 39323-37-0); Poly(1,4-phenylen-diisocyanat-co-poly(1,4-butandiol) (CAS Register-Nr. 89339-41-3); Poly(isophoron-diisocyanat) (CAS Register-Nr. 53880-05-0, manchmal bekannt als Desmodur® Z4370), das löslich ist in Propylen-glycol-methyl-ether-acetat/Xylol (1:1) für Beschichtungszwecke; Poly(hexamethylen-diisocyanat) (CAS Register-Nr. 28182-81-2, manchmal bekannt als Desmodur® N-100, Desmodur® N-3200 oder Desmodur® N-3300); Isophoron-diisocyanat-terminiertes Poly(1,4-butandiol) (CAS Register-Nr. 39323-37-0); Triphenylolmethan-triglycidyl-ether-Adduct mit 2,6-Toluol-diisocyanat (CAS Register-Nr. 106253-69-4); Poly(toluol-diisocyanat); Isophoron-diisocyanat-terminiertes Poly(neopentyl-glycol-adipat); modifiziertes Poly(4,4'-diphenylmethan-diisocyanat) (das manchmal bekannt ist als Desmodur® MP-225 und auch als Desmodur® MP-100); das Addukt von Toluol-diisocyanat und Polyol (das manchmal bekannt ist als Desmodur® L-75N); Trimethylolpropan-co-xylol-diisocyanat; Trimethylolpropan-co-toluol-diisocyanat; und Trimethylolpropan-co-hexahydroxylylen-diisocyanat.

**[0064]** Bevorzugte Isocyanat-enthaltende Vorpolymermaterialien umfassen Poly(tolylen-2,4-diisocyanat), Tolylen-2,4-diisocyanat-terminiertes Poly(propylene-glycol), Tolylen-2,4-diisocyanat-terminiertes Poly(1,4-butandiol) und Desmodur®-Vorpolymer.

**[0065]** In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können Bläschen im Beschichtungsmaterial als ein Ergebnis des Beschichtens der Quelle mit einer Suspension aus pulverförmigen oder gemahlten Teilchen aus gefrorenen oder verfestigten Suspensionen von Gasbläschen oder Gasmikrobläschen gebildet werden.

**[0066]** US 5,830,435 offenbart ein Verfahren zum Herstellen gefrorener Suspensionen von Gasmikrobläschen, die in einem gefrorenen wässrigen Medium immobilisiert sind.

**[0067]** Die Bläschen sind gebunden durch eine unbeständige Umhüllung oder ein berührbares Element.

**[0068]** Zum Beispiel können die gefrorenen Suspensionen suspendiert werden in einer Lösung aus einem Matrixpolymer oder einem Matrixvopolymer, das in einer Beschichtungslösung aufgelöst ist. Alternativ können die Domänen angeordnet werden in der Matrix als ein Ergebnis der Beschichtung unter Verwenden von Teilchen aus einer gefrorenen Lösung eines Gases, wie ein unter Druck stehendes Gas. Derartige Lösungen können gebildet werden durch Auflösen eines Gases in einer Flüssigkeit, wie eine wässrige Flüssigkeit, um eine Lösung aus einer Gas-in-einer-Flüssigkeit zu bilden, und dann Einfrieren der Gas-in-Flüssigkeit-Lösung, um das Gas als eine Gas-in-Feststoff-Lösung einzufangen. Diese Gas-in-Feststoff-Lösung kann dann bei einer Temperatur unterhalb des Gefrierpunktes der Gas-in-Feststoff-Lösung gemahlen werden, um ein Teilchen oder ein Pulver von ungefähr 5–100 µm im Durchmesser zu bilden, das in einer Beschichtungslösung suspendiert werden kann, die ein Matrixmaterial enthält.

**[0069]** Bevorzugt umfassen die gefrorenen Lösungen gefrorene wässrige Lösungen und die gefrorenen Lösungen umfassen gefrorene wässrige Suspensionen.

**[0070]** Die Suspension aus gefrorenen Bläschen oder Mikrobläschen oder die Suspension einer gefrorenen Lösung aus Gas kann beschichtet werden auf einen Träger in einer Lösung aus einem Matrixpolymer oder Vopolymer in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur unterhalb des Schmelzpunktes der gefrorenen Suspension oder Lösung. Bevorzugt ist das Lösungsmittel für den Beschichtungsschritt ein halogeniertes Material, wie Methylen-chlorid oder Chloroform, oder ein anderes Lösungsmittel, das das Matrixpolymer auflösen und beschichten kann bei einer Temperatur, die niedrig genug ist, um die gefrorene Komponente als einen Feststoff beizubehalten oder die gefrorene Komponente davon abzuhalten, sich schnell aufzulösen.

**[0071]** Bevorzugt löst das Beschichtungslösungsmittel nicht leicht die gefrorene Komponente auf oder schmelzt sie. Die gefrorene Komponente, wie eine gefrorene wässrige Suspension oder wässrige Lösung, kann unlösliches oder nicht mischbar im Beschichtungslösungsmittel sein oder sie kann im wesentlichen unlöslich oder nicht mischbar im Beschichtungslösungsmittel sein. Sie kann im wesentlichen löslich oder mischbar sein in Beschichtungslösungsmittel, wenn sie als eine Flüssigkeit vorhanden ist, aber sie sollte im wesentlichen unlöslich und nicht mischbar im Beschichtungslösungsmittel sein, wenn sie als ein gefrorener Feststoff vorhanden ist. Die Geschwindigkeit der Auflösung der gefrorenen Komponente sollte langsam sein im Vergleich zum Beschichten und der Trocknungszeit des Matrixpolymers. Das Beschichtungslösungsmittel kann dann weggepumpt werden bei niedrigen Temperaturen unter verringertem Druck, um eine Beschichtung aus einem Polymer zu hinterlassen, das Domänen gefrorener Bläschen enthält.

**[0072]** Gegebenenfalls können neben dem Beschichten und Trocknen eines Matrixpolymers in der Anwesenheit der gefrorenen Komponente aus einer Lösung eines Beschichtungslösungsmittels, andere Matrixbeschichtungs- und -bildungsverfahren verwendet werden bei Vorhandensein der gefrorenen Komponente. Diese umfassen z.B. Beschichten und Trocknen einer Lösung eines Matrixvorpolymer. Ein Vorpolymer, wie ein Diisocyanat, kann ein Polyurethan bei Vorhandensein von Wasser bilden. Wasser kann aus dem Schmelzen oder teilweisen Schmelzen einer gefrorenen wässrigen Suspension von Bläschen oder aus dem Schmelzen oder teilweise Schmelzen einer gefrorenen Lösung des Gases kommen.

**[0073]** Alternativ kann eine Matrix gebildet werden durch Beschichten und Trocknen einer Lösung aus einem photopolymerisierbaren Matrixvorpolymer plus einem geeigneten Photosensibilisator und Bestrahlen des Vorpolymer, um es zu polymerisieren. Das Vorpolymer kann umfassen ein oder mehr als eines von einem photopolymerisierbaren Monomer oder einem photopolymerisierbaren Oligomer. Z.B. kann eine Kombination von einem oder mehreren Alkylacrylaten und Ethylen-glycol-diacrylaten und Photosensibilisator, wie ein Coumarin-Triplett-Sensibilisator verwendet werden. Die Kombination kann polymerisiert werden bei Vorhandensein von Licht oder einer äußeren Strahlung oder inneren Strahlung (wie eine Strahlung aus einem radioaktiven Seed). Zusätzlich kann ein Silanol-Vorpolymer verwendet werden. Ein Silanol kann eine Siloxan-verknüpfte Matrix bilden. Ein Bis-silanol kann eine Polysiloxanmatrix bilden. Chlorsilyl-Gruppen können hydrolysieren, um Hydroxysilyl-Gruppen (Silanole) bei Vorhandensein von Wasser zu bilden, insbesondere Wasser, das mit einem Säureakzeptor gepuffert ist.

**[0074]** Die gefrorene Lösung oder Suspension kann aufgetaut werden, nachdem die Matrix gebildet wird, um die Bläschen in den Domänen in der Matrix zu mobilisieren. Die Bläschen in den vielen Regionen in der beschichteten Matrix können die Gesamtechogenizität des beschichteten Seeds verstärken.

**[0075]** Gegebenenfalls können die beschichteten Quellen gefriergetrocknet werden, um Wasser zu entfernen. Nach der Lagerung kann der Wassergehalt dann wiederhergestellt werden durch Hydratation, z.B. durch Eintauchen der Quellen in Wasser vor der Verwendung oder durch Spülung vor, während oder unmittelbar nach der Implantation, oder durch Rehydratation aus Fluid in Gewebe nach der Implantation. Rehydratation kann ausgeführt werden am leichtesten, wenn eine Wasser- oder Wasserdampfdurchlässige Matrix, wie Poly(ethylen-co-vinyl-acetat-co-vinyl)-alkohol, verwendet wird.

**[0076]** Gegebenenfalls können die Beschichtungen der Erfindung versehen werden mit einer oberen Schicht, um zusätzliche erwünschte Eigenschaften, wie Glattheit, ein niedriger Reibungskoeffizient für die Insertion der beschichteten Quelle über eine Spritzennadel, eine Hydrophilizität (z.B. um als ein Docht oder Benetzungsmittel während der Rehydratation von gefriergetrockneten Domänen zu wirken), oder eine gehärtete äußere Oberflächenschicht bereitzustellen.

**[0077]** Eine Adhäsion einer Beschichtung auf der Oberfläche einer Quelle, z.B. einen Seed, kann verbessert werden durch Reinigen der Oberfläche vor dem Beschichtungsschritt, um Fett oder andere nicht-anhaftende Materialien zu entfernen. Eine Adhäsion kann auch verbessert werden durch Aufbringen einer Primer-Mantelschicht auf der Oberfläche der Quelle vor dem Aufbringen des Beschichtungsmaterials. Ein Primer-Mantel sollte haften sowohl auf der Quelle als auch an einer Oberfläche eines Seeds, und auch an einer Beschichtungsschicht, die auf dem Primer-Mantel geschichtet ist. Die Verwendung einer Primer-Beschichtung ist bevorzugt, wenn die Beschichtungsschicht nicht an der Quellenoberfläche in einem nützlichen Ausmaß anhaftet.

**[0078]** Die Oberfläche der Quelle kann aktiviert werden zum Binden an eine Primer-Schicht oder zum Binden direkt an eine Polymerbeschichtung, z.B. eine Polymerbeschichtung, abgeleitet von einem Isocyanat-enthaltenden Vorpolymer. Zum Beispiel kann, falls die Quelle aus Titan erzeugt ist, das Titan durch Rutilisierung seiner Oberfläche aktiviert werden, um eine kohärente Schicht aus Titanoxid darauf zu bilden.

**[0079]** Ein geeignetes Verfahren zur Rutilisierung der Oberfläche einer Titanquelle, z.B. eines Seeds, umfasst Eintauchen der Quelle in eine alkalische Lösung, z.B. eine Natriumhydroxidlösung, die auch ein Peroxid, wie Wasserstoffperoxid, umfasst, für eine geeignete Zeitdauer, z.B. bis zu 20 Minuten. Die Temperatur der alkalischen Lösung kann zwischen Umgebungstemperatur und ungefähr 70°C liegen. Ein geeignetes Lösungsmittel ist Wasser. Die Konzentration der alkalischen Lösung kann bis zu ungefähr 0,5 normal betragen. Die Konzentration des Peroxids kann bis zu ungefähr 10 Vol.-% betragen. Nach einer derartigen Behandlung, die die Oberfläche aufgrund des Vorhandenseins einer Titanoxidschichtung verdunkelt hinterlassen kann, kann die Quelle mit heißem Wasser für ungefähr 10 Minuten gewaschen werden, mit warmer trockener Luft getrocknet werden, und dann kann eine geeignete Beschichtung aufgebracht werden.

**[0080]** Gegebenenfalls kann eine Quelle anodisiert werden, um die Oberfläche zu grundieren, z.B. durch Aufbringen einer steigenden Spannung von bis zu 20 V an einem Titan-Seed bis zu ungefähr 20 Minuten, während das Seed in einem alkalischen Bad eingetaucht ist, das ggf. Wasserstoffperoxid enthält.

**[0081]** Andere geeignete Verfahren, die zur Aktivierung einer Oberfläche eines Metall-Seeds vor der Beschichtung mit einer Ultraschallsichtbarkeit-verbessernden Schicht verwendet werden kann, umfassen die Oberflächenbehandlung, die in US-Patent 5,869,140 offenbart ist, das ein stabilisiertes organometallisches Alkoxyzirconium-Salz, wie Tetrapropoxyzirconium, und ein Kopplungsmittel, wie 3-Glycidoxypropyltrimethoxysilan, in Anwesenheit von Essigsäure und Wasser einsetzt, um einen Sol-Gel-Film zu bilden, der kovalent an eine Metalloberfläche gebunden ist.

**[0082]** Eine Primer-Beschichtung sollte an der Oberfläche des Seeds oder an einer aktivierten Oberfläche eines Seeds anhaften. Eine Primer-Beschichtung kann umfassen eine Zusammensetzung von einer oder mehreren Verbindungen. Beispiele nützlicher Primer-Zusammensetzungen umfassen Copolymere aus Ethylen- und Acrylsäure, z.B. Poly(ethylen-co-acrylsäure) (CAS Register-Nr. 9010-77-9), Poly(ethylen-co-propylen-co-acrylsäure) (CAS Register-Nr. 26125-51-9) und Poly(ethylen-co-methyl acrylat-co-acrylsäure) (CAS Register-Nr. 41525-41-1). Poly(ethylen-co-acrylsäure) kann als eine warme Säure in Toluol und Cyclohexanon aufgebracht werden.

**[0083]** Gegebenenfalls kann ein Primer-Mantel umfassen eines oder mehrere Isocyanat-enthaltende Vorpolymermaterialien. Bevorzugt sind derartige Materialien mit dem Primer-Materialien kompatibel und phasenseparieren sich nicht schnell von den Primer-Polymerdomänen in Abwesenheit von Lösungsmittel.

**[0084]** Eine Primer-Beschichtung kann aufgebracht werden auf die Oberfläche einer Quelle durch herkömmliche Beschichtungstechniken, die Tauch-beschichten, Bürstenbeschichten, Vorhang-beschichten, Walzen-beschichten und Sprüh-beschichten einer Lösung aus einem oder mehreren Primer-Zusammensetzungen umfassen. Eine Primer-Beschichtung kann auch aufgebracht werden als eine Schmelzenbeschichtung einer Lösungsmittel-losen Polymerzusammensetzung.

**[0085]** Eine Primer-Beschichtung kann auch gebildet werden durch zuerst Beschichten einer Oberfläche einer Quelle mit einer Vorpolymer-Zusammensetzung, umfassend eine oder mehrere polymerisierbare Verbindungen und dann Polymerisieren der Zusammensetzung, um eine Beschichtung zu bilden. Geeignete polymerisierbare Verbindungen umfassen Vinyl-Monomere, Olefin-Materialien, Oligomere, enthaltend polymerisierbare Gruppen, und reaktive, isocyanat-enthaltende Materialien. Gegebenenfalls kann eine Vorpolymerzusammensetzung auch umfassen eine oder mehrere zusätzliche Komponenten, wie eine polymerisierte Primer-Zusammensetzung; ein Bindemittel, wie Polyvinylpyrrolidon; ein Wasserlösliches Salz wie Natriumchlorid oder Natriumbicarbonat; ein Vorläufer eines freien Radikals, wie ein thermisch labiles Peroxid, z.B. Benzoylperoxid; eine thermisch labile Azobis-Verbindung wie 4,4-Azobis(4-cyanovaleriansäure) oder 1,1'-Azobis(cyclohexan-carbonitril); einen Photosensibilisator, wie ein Coumarin, das nützlich ist in photoempfindlichen Polymerisationen; ein Farbstoff, wie einen Fluoreszenzfarbstoff; oder einen Singulett-Sauerstoff-Sensibilisator, wie Methylen-Blau, das nützlich ist für die durch Licht initiierte Umwandlung von Triplett-Sauerstoff zu Singulett-Sauerstoff.

**[0086]** Andere geeignete Primer-Zusammensetzungen umfassen Zusammensetzungen, umfassend Shellac, die aufgebracht werden können in einem Lösungsmittel wie Ethanol oder denaturierten Ethanol, und Zusammensetzungen umfassend Celluloseester, wie Cellulose-acetat und Cellulose-acetat-butytrat, die löslich sind in Cyclohexanon und Ethyl-acetat. Eine andere geeignete Primer-Zusammensetzung umfasst Epoxid-enthaltende Organosilane, wie gamma-Glycidoxypropyltrimethoxysilan, das aufgebracht werden kann, z.B. auf einer Titan-Oberfläche, die behandelt worden ist mit einer wässrigen Silikatlösung, wie beschrieben ist in US-Patent 5,660,884. Andere geeignete Primer-Zusammensetzungen umfassen ein mit Peroxid härtpbares Harz, basierend auf Polyethylen oder Ethylen-alpha-olefin-copolymer oder Ethylen-alpha-olefin-butadin-terpolymer. Derartige Zusammensetzungen können auch umfassen ein Peroxid, wie Benzoylperoxid.

**[0087]** Die reaktiven Komponenten einer Vorpolymerzusammensetzung können polymerisiert und gehärtet werden, z.B. durch Strahlungs-initiierte Polymerisation, durch Wärme-initiierte Polymerisation, durch Licht-initiierte Polymerisation, durch Wasserinduzierte Isocyanat-Polymerisation, durch Vernetzungsreaktionen und Kettenübertragungsreaktionen.

**[0088]** Ein Primer-Mantel kann auch gehärtet werden als ein Ergebnis einer Wärmebehandlung einer aufgetragenen Schicht. Dies kann eine Vernetzungsreaktion in der Beschichtung initiieren. Gegebenenfalls können

andere gut bekannte Verfahren des Härtens oder Vernetzens eines Primers verwendet werden. Diese umfassen Photovernetzen, strahlungsinduzierte Radikalbildung und nachfolgende Vernetzung, Aufbringung einer bifunktionellen oder polyfunktionellen reaktiven Spezies, wie Diglycidylether, z.B. Butandiol-diglycidylether, und Aufbringung von Schwefel zum Zeitpunkt der Beschichtung, gefolgt von Vulkanisation.

**[0089]** Eine Primer-Schicht kann eine oder mehrere Primer-Zusammensetzungen umfassen, die separat oder gleichzeitig gehärtet werden können.

**[0090]** Geeignete Beschichtungs- oder Aufbringungsverfahren zur Bildung einer Primer- und/oder Beschichtungsschicht sind in der Technik bekannt. Sie umfassen Eintauchen oder Rollen der Quelle in einer Lösung, Mischung oder Schmelze des Beschichtungsmaterials, Sprühbeschichtung, Bürstenbeschichtung oder Anstreichen. Eine Quelle kann auch beschichtet werden mit einem geeigneten Vopolymer, das dann in situ polymerisiert wird, z.B. durch Einwirkung von Wasser oder Licht. WO 98/19713 offenbart geeignete Beschichtungsverfahren.

**[0091]** Falls eine Sprühbeschichtung verwendet wird, umfasst ein bevorzugtes Verfahren die Rotation einer Quelle im Wege eine Sprühbeschichtungszusammensetzung. Dies kann erreicht werden durch Rotation der Quelle, bevorzugt im wesentlichen entlang der langen Achse der Quelle, im Weg des Sprays. Dies Rotation sollte schnell genug sein, um eine im wesentlichen einheitliche Beschichtung auf der Oberfläche bereitzustellen, aber langsam genug sein, um wesentliches Entfernen der Beschichtung von der Quelle zu verhindern, z.B. durch Spritzen, verursacht durch hohe Rotationskräfte. Dies kann auch erreicht werden durch Rotation der Quelle des Sprays um die Quelle, bevorzugt im wesentlichen senkrecht zu einer Achse der Quelle, und bevorzugt in horizontaler Ebene.

**[0092]** Die Konzentration von Beschichtungsmaterialien in einer Sprühbeschichtung kann reichen von ungefähr 1% bis ungefähr 50% der zu sprühenden Lösung. Die Konzentration von Materialien in einer Eintauchbeschichtung können reichen von ungefähr 1% bis ungefähr 90%. Ein bevorzugter Konzentrationsbereich für Isocyanat-enthaltende Beschichtungsmaterialien ist von ungefähr 1% bis ungefähr 25% der Lösung. Für Lösungen von Beschichtungsmaterialien können optimale Beschichtungskonzentrationen empirisch gefunden werden und werden abhängig sein von dem verwendeten Beschichtungsverfahren, der Flüchtigkeit des verwendeten Lösungsmittelsystems, der Aufbringungstemperatur und der Viskosität der aufzubringenden Lösung.

**[0093]** Alternativ kann, falls der Träger einen hohlen versiegelten Behälter, der ein Radioisotop entweder mit oder ohne einem Trägermaterial einkapselt, umfasst, die Ultraschallsichtbarkeit der Quelle verstärkt werden durch Einschließen eines geeigneten echogenen „Tags“ innerhalb des versiegelten Behälters. Geeignete Tags umfassen Mikrobällons aus Gas in der Form einer elastomeren Matrix, die die Mikrobällons enthält, und ggf. auch das Radionuklid enthält.

**[0094]** Derartige Tags können verwendet werden zusätzlich oder anstelle einer Oberflächenbeschichtung der Quelle, um Ultraschallsichtbarkeit verstärken.

**[0095]** Falls das Beschichtungsmaterial porös, löslich oder quellbar durch Wasser ist, kann es Teilchen eines Gasvorläufers umfassen, das ein Gas bei Kontakt mit einer gaserzeugenden Substanz, wie Säure in Wasser freisetzt. Ein geeigneter Gasvorläufer umfasst Natriumhydrogencarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ). Geeignete quellbare Polymere umfassen EVA, d.h. Poly(ethylen-co-vinyl-acetat) und teilweise hydrolysiertes EVA.

**[0096]** Alternativ, sogar falls das Beschichtungsmaterial nicht porös, löslich oder quellbar ist, kann seine äußere Oberfläche noch Teilchen eines Gasvorläufers umfassen, wie  $\text{NaHCO}_3$ , das ein Gas beim Kontakt mit Wasser freisetzen wird. Je saurer das Wasser ist, desto schneller ist die Freisetzung vom Gas.

**[0097]** Wenn  $\text{NaHCO}_3$  in Kontakt mit Wasser kommt, z.B. beim Einführen einer Quelle in einen Körper eines Patienten oder durch Zugabe von Wasser bei einem sauren pH zum Zeitpunkt der Einführung oder kurz danach, wird die folgende Reaktion auftreten:  $\text{NaHCO}_3 + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{Na} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$

**[0098]** Dies wird kleine Bläschen aus Kohlendioxid auf der Oberfläche der Quelle erzeugen. Diese Bläschen können die Sichtbarkeit der Quelle gegenüber Ultraschall verstärken.

**[0099]** Das  $\text{CO}_2$  wird schließlich von den umgebenden Körperflüiden absorbiert werden. Ein leichter Anstieg des pH in der unmittelbaren Umgebung wird auftreten, aber die Mengen des benötigten  $\text{NaHCO}_3$  sind so klein, dass der pH-Effekt vernachlässigbar sein kann.

**[0100]** Alternativ kann eine gaserzeugende Substanz, wie eine feste Säure, z.B. eine organische Säure, wie Zitronensäure, Oxalsäure, Tartarsäure oder Asparaginsäure mit der Oberfläche eines Beschichtungsmaterials gemischt oder vermischt, auf der Oberfläche adsorbiert oder aufgebracht werden. Falls eine Lösung eines Bicarbonat- oder Carbonatsalzes in beispielsweise Wasser zur Injektion verabreicht wird an oder benachbart zu einem beschichteten Seed, können Bläschen aus Gas aus der Reaktion des Bicarbonats oder Carbonats und der Säure gebildet werden. Diese Bläschen können das Seed sichtbar gegenüber Ultraschall machen.

**[0101]** Andere geeignete gaserzeugende Substanzen umfassen andere Carbonat- oder Bicarbonatsalze, trockene Mischungen, umfassend pulverförmige Carbonat- oder Bicarbonatsalze, z.B.  $\text{NaHCO}_3$  und eine organische Säure, wie Oxal-, Zitronen-, Tartar- oder Asparaginsäure oder Tröpfchen aus Perfluorooctylbromid, ggf. in einem Liposom oder Bläschen eines oberflächenaktiven Mittels (z.B. F108, F68 oder Albumin). Wenn geeigneten Bedingungen ausgesetzt, z.B. Wasser-enthaltenden Fluiden, wie Blut oder Plasma, oder durch Verabreichung oder Spülen der Quelle mit einem Wasser-enthaltenden Fluid, wie Wasser zu Injektion oder Salzlösung, können Gasbläschen in der Nähe der Quelle erzeugt werden. Die Ultraschallsichtbarkeit kann verbessert werden durch Vorhandensein von Gasbläschen in, an oder um die Oberfläche der Quelle.

**[0102]** Als ein weiteres Merkmal der Erfindung wird bereitgestellt eine Verabreichungsvorrichtung, geeignet zu Verabreichung einer radioaktiven Quelle zur Verwendung in der Brachytherapie und ein Ultraschallkontrast-verstärkendes Mittel, an eine Stelle, die innerhalb eines Patienten behandelt werden soll, wobei die Verabreichungsvorrichtung umfasst eine Nadel zur Verabreichung der radioaktiven Quelle und ein Röhrchen, das damit verbunden ist, zur Verabreichung des Kontrast-verstärkenden Mittels.

**[0103]** In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Röhrchen integral mit der Verabreichungsvorrichtung gebildet sein oder bildet einen Teil des Arbeitsmechanismus davon. Es wird erwünschterweise im wesentlichen parallel mit der Nadel ausgebildet sein. Wie hier verwendet sollte im wesentlichen parallel als Situationen umfassend verstanden werden, bei denen die Nadel und das Röhrchen im wesentlichen coaxial sind.

**[0104]** Bevorzugt ist das Röhrchen mit einem Reservoir verbunden, z.B. einer Spritze oder einem anderen Behälter, geeigneterweise zum Halten eines ultraschall- oder anderen kontrastverstärkenden Mittels.

**[0105]** In einer Ausführungsform der Vorrichtung ist das Röhrchen zur Verabreichung des kontrastverstärkenden Mittels an der Außenseite der Nadel angebracht. Alternativ kann ein Röhrchen innerhalb der Nadel vorgesehen sein, solange es nicht die Passage einer radioaktiven Quelle durch die Nadel behindert. In einer weiteren Ausführungsform kann der Stopfen, der zum Schieben einer radioaktiven Quelle durch die Nadel verwendet wird, versehen sein mit einem Röhrchen, durch das das Kontrastverstärkende Mittel zur Stelle der Einführung der Quelle laufen kann. In einer derartigen Vorrichtung wird der Kolben die dualen Rollen des Schiebens der Quelle durch die Nadel und der Verabreichung des kontrastverstärkenden Mittels an die Stelle der Quelle innerhalb des Körpers des Patienten erfüllen.

**[0106]** Ein ultraschallkontrastverstärkendes Mittel ist ein beliebiges Mittel, das, wenn es an die Behandlungsstelle verabreicht wird, zum Verstärken der Sichtbarkeit der radioaktiven Quelle gegenüber Ultraschall entweder allein oder bei einer Reaktion mit einer Komponente der Beschichtung der Quelle dient. Z.B., falls die radioaktive Quelle mit einer Beschichtung beschichtet ist, die einen Gasvorläufer wie  $\text{NaHCO}_3$  umfasst, kann das kontrastverstärkende Mittel eine wässrige Lösung einer Säure umfassen. Alternativ kann, falls die Beschichtung der radioaktiven Quelle eine Säure umfasst, das kontrastverstärkende Mittel eine wässrige Lösung eines Bicarbonat- oder Carbonatsalzes umfassen. Alternativ kann das kontrastverstärkende Mittel Wasser zur Injektion oder Salzlösung sein, das mit trockenen Mischungen von Bicarbonat- oder Carbonatsalzen und einer Säure, die in der Beschichtung der Quelle enthalten ist, reagieren kann.

**[0107]** Alternativ kann das kontrastverstärkende Mittel umfassen ein Gas (z.B. Perfluorbutan,  $\text{N}_2$  oder  $\text{CO}_2$ ) oder eine Gasvorläuferflüssigkeit, wie Perfluorooctylbromid, das ein Gas bilden kann, wenn es im Körper erwärmt wird. Bläschen von Gas können so erzeugt werden in der Nähe einer Quelle, um so die Sichtbarkeit der Quelle gegenüber Ultraschallbildgebungstechniken zu verstärken.

**[0108]** Die Beschichtung der Erfindung kann auch die Form einer Kapsel oder eines Behälters annehmen, die/der vollständig den Träger umschließt und Luft oder ein anderes Gas im Raum zwischen dem Träger und der Beschichtung enthält.

**[0109]** Die Kapsel kann umfassen ein Polymer, wie jene, die oben beschrieben sind als nützliche Matriypolymere, und das Gas kann Luft, Fluorkohlenstoff oder ein Gas sein, wie beschrieben in WO 98/19713. Gegeben-

nenfalls kann die Kapsel sich auflösen nach einer nützlichen Zeit im Körper.

**[0110]** Die Kapsel kann gebildet werden durch Befestigen zweier komplementärer Kapselabschnitte zusammen um den Träger, z.B. ein Seed, wie in einer Gelatinekapsel, einer Polymerkapsel oder einer Zuckerkapsel. Alternativ kann die Kapsel gebildet werden durch Befestigen des Trägers in einer Tasche oder einem Sack und Schließen des offenen Endes, z.B. durch Wärmeversiegelung, Schmelzen, Crimpen, Binden, Knoten, Verdrehen, Verwenden eines Adhäsivs etc.

**[0111]** Die Polymerschale kann flexibel oder elastisch werden bei der Behandlung mit Wasser entweder vor oder nach der Einführung in einen Körper. Die Verwendung von niedrig schmelzenden Weichmachern, wie Palmitinsäure oder Wasser-löslichen Steifigkeitsvermittlern, wie Zuckern, können ggf. in das Polymer eingebaut werden um dies zu erreichen.

**[0112]** Das Beschichtungsmaterial für die radioaktiven Quellen der Erfindung kann auch über einen Teil der Oberfläche des Trägers gewickelt werden. Z.B. kann ein enger Streifen, erzeugt aus Teflon™, oder etwas anderes geeignetes biokompatibles Material mit geeigneten akustischen Eigenschaften (d.h. Materialien, in denen die Schwallgeschwindigkeit unterschiedlich ist zu jener in Wasser, oder mit einer akustischen Impedanz unterschiedlich von jener von Wasser) um die Außenseite eines Trägers in einer helixartigen Weise gewunden werden, um transversale Oberflächenunregelmäßigkeiten einzuführen. Derartige Unregelmäßigkeiten dienen zum Verstärken der Ultraschallsichtbarkeit der Quelle.

**[0113]** Geeignete biokompatible Polymere umfassen elastomere Polymere, die um eine Quelle bei einer Temperatur über 37°C gewunden werden können und denen ermöglicht werden kann, sich abzukühlen, um eine durch Schrumpfen eingehüllte Oberfläche zu bilden, die an die Quelle mit einem Adhäsiv, wie Cyanoarcylat oder Polyvinylalkohol-Adhäsiv oder einem Epoxid-Adhäsiv oder einem heißschmelz- Adhäsiv fixiert werden kann. Optimalerweise kann das Elastomer als eine kontinuierliche Schleife gebildet werden und gestreckt werden, um um eine Quelle einmal oder mehrere Male befestigt zu werden. Gegebenenfalls kann eine helixförmige Beschichtung des Polymers durch direkte Polymerisation des Polymers oder durch regionales Vernetzen eines Polymers in einer Helixform aufgebracht werden. Eine unregelmäßige Kunststoffbeschichtung könnte an ihrer Stelle durch Klebstoff, durch Schmelzen oder Gießen oder durch Entwerfen der Beschichtung als ein fest sitzendes Röhrchen mit einem geeigneten Muster der Wanddickenunregelmäßigkeiten, wie eine helixförmige Anordnung von Rillen fixiert werden.

**[0114]** Beispiele geeigneter Materialien umfassen Polymere, wie Polyurethane, Polyethylen, Polypropylen, Poly(ethylen-co-vinyl-acetat), einschließlich teilweises hydrolysiertes Poly(ethylen-co-vinyl-acetat), Poly(ethylen-co-vinyl-alkohol), Polysilikone, Polybutylen und isomeres Polybutylen, wie Polyisobutylen, Polyisopren, halogenierte Gummis halogenierte Elastomere, wie Polyvinyl-chlorid, Polymere und Copolymere aus Vinylalkylen, polymere Ehylenoxide, Polyether, Polyacrylate, wie Poly(hydroxyethyl-acrylat), Farben wie Chemglaze A276, S13GLO, YB-71 und D-11, die die Farben sind, die auf dem US-Spaceshuttle verwendet werden, Polyeoxide, wie Polymere aus Glycidol, Polyacrylamide, Polypeptide, Polyvinylpyrrolidon und Gelatine.

**[0115]** Gegebenenfalls kann mehr als eine getrennte Quelle innerhalb der-/derselben Beschichtungsmatrix, -schicht, -kapsel oder -behälter enthalten sein. Gegebenenfalls können die Quellen durch einen Abstandshalter, bevorzugt einen strahlungsundurchlässigen Abstandshalter, wie Silber oder einen anderen Metall-Abstandshalter, oder einen ultraschallsichtbaren Abstandshalter, wie ein Gasbläschen oder eine gaserzeugende Substanz, wie ein Diazoniumsalz, z.B. Benzol-diazonium-carboxylat getrennt sein.

**[0116]** Bevorzugt wird der Träger weiter umfassen eine strahlungsundurchlässige Substanz, z.B. Silber oder eine anderes Metall derart, dass die Quellen unter Verwenden von Röntgenstrahlungsbildgebungstechniken zusätzlich zur Ultraschallbildgebung sichtbar gemacht werden können.

**[0117]** Bevorzugte Quellen der Erfindung sind versiegelte radioaktive Quellen. Besonders bevorzugte Quellen sind versiegelte Quellen, umfassend einen/eine Metallbehälter oder -kapsel, die ein Radioisotop einkapseln, mit oder ohne einen Träger, die sowohl durch Ultraschall als auch Röntgenstrahlungsbildgebungstechniken sichtbar gemacht werden können.

**[0118]** Ein optionaler Vorteil des Verwendens der Quellen der Erfindung in der Brachytherapie ist, dass das Ultraschallsignal und -bild gelesen, gemessen und analysiert werden kann durch geeignete Computersoftware, die ausreichend schnell ist, um einem Arzt das Planen einer Echtzeit-Dosimetrie zu ermöglichen. Dies ist vorteilhaft von einer klinischen Sichtweise aus für sowohl den Patienten als auch das medizinische Personal.

Jedoch können die Quellen der Erfindung verwendet werden in Prozessen, die jeglichen Typ der Dosimetrie-Vermessung beinhalten, die eine Information verwendet, die aufgrund der Ultraschallsichtbarkeit der Quellen erhalten wird.

**[0119]** Zusätzlich kann ein Arzt dieselbe Bildgebungstechnik, d.h. Ultraschall, die bereits an Stelle ist, während der Chirurgie verwenden, um sowohl die Organ-(z.B. Prostata-)Position und Größe, als auch die Quellenanordnung zu bestätigen. Dies könnte einem Arzt ermöglichen, zu berechnen, ob zusätzliche Quellen eingesetzt werden müssen, z.B. in Situationen, in den das Dosismuster wieder berechnet werden muss basierend auf der „realen“ Position der bereits implantierten Seeds. Ultraschallbildgebung stellt Echtzeitbilder bereit und ist relativ sicher für den Patienten, Chirurg und die chirurgischen Assistenten.

**[0120]** Beliebige herkömmliche Brachytherapiequellen können beschichtet werden unter Verwenden der Verfahren der Erfindung, um ihre Ultraschallbildgebungsichtbarkeit zu verbessern. Z.B. kann die Ultraschallsichtbarkeit der radioaktiven Seeds, die offenbart sind in US 5,404,309, US 4,784,116, US 4,702,228, US 3,351,049 und US 4,323,055, verbessert sein durch Vorsehen einer geeigneten Beschichtung.

**[0121]** In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung bereit eine Beschichtungszusammensetzung, die angepasst ist, um verbesserte Ultraschallsichtbarkeit in vivo für medizinische oder chirurgische Vorrichtungen und Werkzeuge bereitzustellen, die entworfen sind, um innerhalb eines Körpers eines Patienten implantiert oder eingeführt zu werden, einschließlich radioaktive Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie. Die Beschichtungszusammensetzung beschichtet die Vorrichtung für mindestens einen Teil der Zeit, während sie in Benutzung ist, und stellt eine verbesserte Detektierbarkeit durch Puls-Echo-Ultraschall für mindestens einen Teil der Zeit bereit, während sich die Vorrichtung innerhalb eines Körpers eines Patienten befindet. Eine derartige verstärkte Ultraschallsichtbarkeit ist nützlich, um einen Arzt bei der Anordnung der Vorrichtung oder des Werkzeugs an der erforderlichen Position innerhalb eines Körpers eines Patienten zu unterstützen, und den Fortschritt der medizinischen Prozedur zu überwachen. Derartige beschichtete Vorrichtungen bilden selbst einen noch weiteren Aspekt der Erfindung.

**[0122]** Die Beschichtungszusammensetzung umfasst im wesentlichen nichtpolymere biokompatible Verbindungen, die in Gebrauch eine diskontinuierliche Beschichtung bilden, die eingefangene Bläschen, Phasentrennungsbereiche, eingefangene Mikrodomänen oder Bereiche einer biokompatiblen gasförmigen Substanz oder Vorläufer für eine biokompatible gasförmige Substanz umfassen, ggf. bei Vorhandensein eines biokompatiblen Membranbildungsmaterials, wie offenbart in US 5088499 (Spalte 9), US 5228446 (Spalten 5 und 6), US 5123414 und WO 93/17718. Andere Diskontinuitäten können umfassen biokompatible Metalloxydteilchen (z.B.  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) oder Teilchen, die als Kontrastmittel in der Röntgenstrahlungs- und MRI-Bildgebung nützlich sind, bevorzugt nicht-kugelförmige Teilchen. Das Vorhandensein der Diskontinuitäten in der Beschichtung verbessert die Ultraschallsichtbarkeit von beschichteten Vorrichtungen, wenn sie sich in vivo befinden.

**[0123]** Ein Vorteil der Beschichtungszusammensetzung der Erfindung ist, dass es, falls die Beschichtung durch den Körper durch Auflösung oder durch Metabolismus absorbiert wird, keine schädlichen Nebenwirkungen für den Patienten aufgrund der Biokompatibilität der Beschichtungszusammensetzung geben wird.

**[0124]** Die Beschichtungszusammensetzung der Erfindung umfasst bevorzugt ein biokompatibles Material, das in einem großen Anteil kein Polymer ist. Der Begriff „Polymer“, wie hier verwendet, ist eine Verbindung, umfassend eine Anzahl von wiederauftretenden Monomereinheiten. Monomereinheiten sind Verbindungen von Molekulargewichten geringer als ungefähr 2000. Materialien mit weniger als 10 wiederauftretenden Monomereinheiten und bevorzugt weniger als ungefähr 4 wiederauftretenden Monomereinheiten werden hier definiert als nicht-polymere Materialien. Die Verwendung von monomeren oder dimeren Materialien ist bevorzugt. Diese Materialien können allein oder in Zumischung mit anderen monomeren oder dimeren Materialien verwendet werden, wobei die optimalen Verhältnisse einfach bestimmt werden durch einfache Versuch- und -Irrtum-Mischungs- und Beschichtungs-Experimente. Beispiele geeigneter dimerer Materialien umfassen Disaccharide.

**[0125]** Geeignete nichtpolymere biokompatible Verbindungen zur Verwendung in den Beschichtungszusammensetzungen der Erfindung umfassen Feststoffe, wie Zucker, z.B. Saccharose, Lactose, Fructose, Maltose und Xylose, wie hier zuvor beschrieben, wie auch Dimere, Trimere, Tetramere, bis zu ungefähr Decameren von Zuckermolekülen. Andere geeignete Substanzen umfassen monomere Materialien, die Feststoffe unter ungefähr 37°C sind, wie Aminosäuren, z.B. natürlich auftretende Aminosäuren, wie Asparaginsäure und andere hier zuvor beschriebene; feste (bevorzugt niedrig schmelzende) iodierte Kontrastmittel, wie feste triiodaromatische Verbindungen, z.B. Iohexol; feste Lipidmaterialien, z.B. Stearinsäure, Palminsäure und dergleichen, wie auch



Salze, Ester und Amide dieser Materialien und Dextrine.

**[0126]** Bevorzugt liegen die Beschichtungszusammensetzungen der Erfindung in Pulverform vor. Ein derartiges Pulver wird z.B. erwünschterweise um die Konsistenz von pulverförmigem Konditor-Puderzucker haben. Bevorzugt sind die Pulver fähig, einen Kuchen oder einen Überzug zu bilden (d.h. sie haben gute kohäsive intermolekulare Kräfte), falls sie geeigneten Bedingungen ausgesetzt werden. Geeignete Bedingungen umfassen temporäre Phasen-modifizierende Effekte, wie die Anwendung von Wärme und/oder mechanischem Druck, um lokales Schmelzen zu verursachen; die Anwendung eines Lösungsmittels, wie Wasser oder Wasserdampf oder das Einwirken einer erhöhten Feuchtigkeit plus Wärme und/oder mechanischem Druck, um die Fusion von etwas oder all dem Pulver zu verursachen, um eine Beschichtung um die zu beschichtende Vorrichtung zu bilden. Wenn sich die Beschichtung bildet, sollte sie fähig sein, biokompatibles Gas oder Gase in diskreten Bereichen einzufangen, um eine diskontinuierliche Beschichtung vorzusehen.

**[0127]** Die Beschichtung kann umfassen mehr als eine Schicht einer geschmolzenen Substanz, z.B. zwei oder mehr Schichten derselben Zusammensetzung, die sequenziell aufgebracht ist oder zwei oder mehr Schichten verschiedener Zusammensetzungen, die sequenziell aufgebracht sind. In der Multischichtbeschichtung können die zweite oder spätere Beschichtungen teilweise, z.B. als isolierte oder Phasen-getrennte Bereiche innerhalb der Beschichtung, ein biokompatibles polymeres Material umfassen, z.B. Polyethylenoxid zusammen mit einem oder mehreren monomeren Materialien. Derartige polymere Materialien können auch umfassen Phasen, die Gasbläschen enthalten. Die Beschichtungen können auch umfassen Silika, Polyvinylpyrrolidon oder andere Bindungsmittel.

**[0128]** Die Beschichtungszusammensetzungen können auch umfassen eine gaserzeugende Substanz, wie ein Carbonat- oder Bicarbonatsalz, z.B. eine trockene Mischung von pulverförmigen  $\text{NaHCO}_3$  und eine Säure, wie Oxal-, Zitronen-, Tartar- oder Asparaginsäure. Wenn geeigneten Bedingungen ausgesetzt, z.B. Wasser-enthaltenden Fluiden, wie Blut oder Plasma, oder durch Verabreichung oder Spülen der Quelle mit einem Wasser-enthaltenden Fluid, können Gasbläschen erzeugt werden in der Nähe der Quelle. Ultraschallsichtbarkeit kann verbessert werden durch das Vorhandensein von Gasbläschen in, auf oder um die Quelle. Tröpfchen von Perfluoroctylbromid, ggf. in einem Liposomen- oder Bläschen aus einem oberflächenaktiven Mittel (z.B. F108, F68 oder Albumin) können auch zu den Beschichtungszusammensetzungen gegeben werden.

**[0129]** In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung bereit ein Verfahren zum Verbessern der in-vivo-Ultraschallsichtbarkeit von medizinischen oder chirurgischen Vorrichtungen, die entworfen sind, um innerhalb eines Körpers eines Patienten implantiert oder eingeführt zu werden, umfassend radioaktive Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie, wobei das Verfahren umfasst Bereitstellen einer Zusammensetzung in pulverförmiger Form, umfassend eine nicht-polymere biokompatible Verbindung, und Schmelzen der Zusammensetzung, um eine Beschichtung auf der Vorrichtung zu bilden. Bevorzugt wird der Schmelzschrift ausgeführt bei Vorhandensein eines biokompatiblen Gases, z.B. Luft oder ein Fluorkohlenstoff, oder eine Flüssigkeit, die ein Gas beim Heizen wird, derart, dass Bläschen des Gases in der Beschichtung eingefangen werden, wenn sie sich bildet. Bläschen können sich aus einem Gas bilden; aus einem Gas, das einem reduzierten Druck ausgesetzt wird, um eine Expansion zu verursachen; als eine Flüssigkeit, die erwärmt wird, um ihren Dampfdruck zu vergrößern und eine Expansion zu verursachen; und aus einer Flüssigkeit, die einem reduzierten Druck ausgesetzt wird, um eine Phasenänderung zu verursachen, zumindest teilweise zu einem Gas.

**[0130]** Der Schmelzschrift kann ausgeführt werden in einer Vielfalt verschiedener Weisen, abhängig von der Natur der Beschichtungszusammensetzung und der zu beschichtenden Vorrichtung. Mögliche Beschichtungsverfahren umfassen herkömmliche Beschichtungstechniken, Gebläsebeschichtung, Fusionsbeschichtung, Heizschmelzbeschichtung, Eintauchen der Vorrichtung in erwärmtes (geschmolzenes) Beschichtungsmaterial, Rollen einer erwärmten Vorrichtung in Pulver, Sputterbeschichtung, Sprühbeschichtung und Anwenden von mechanischem Druck und (ggf. von Wärme), um das Pulver kompakter zu machen. Eine mechanische Kompaktierung ist ein bevorzugtes Verfahren. Ein Gas kann vorhanden sein bei einem erhöhten Druck oder einer verringerten Temperatur vor dem Anwenden von mechanischem Druck oder Wärme auf die pulverförmige Beschichtung, derart, dass Bläschen des Gases in der Beschichtung eingefangen werden, wenn sie sich bildet.

**[0131]** Zum Beispiel kann die zu beschichtende Vorrichtung erwärmt werden und dann in einen Überschuss der pulverförmigen Beschichtungszusammensetzung derart eingeführt werden, dass die Zusammensetzung schmilzt und eine Beschichtung um die Vorrichtung bildet, wenn sie sich abkühlt. Die Dicke der Beschichtung wird teilweise vom Schmelzpunkt der Beschichtungszusammensetzung und von der Temperatur und der Wärmekapazität der zu beschichtenden Vorrichtung abhängen. Bevorzugt wird dieser Prozess bei Vorhandensein eines Gases ausgeführt, z.B. ein Fluorkohlenstoff, insbesondere ein Fluorkohlenstoff unter einem Druck größer

als eine Atmosphäre, z.B. bei einem Druck von 1,1 bis ungefähr 10 Atmosphären oder mehr.

**[0132]** Alternativ kann die zu beschichtende Vorrichtung bedeckt werden mit der pulverförmigen Zusammensetzung und dann kann die Zusammensetzung erwärmt werden, um ein Schmelzen zu verursachen, um eine Beschichtung zu bilden. Erwärmen, um die Pulverzusammensetzung zu schmelzen, kann erfolgen mittels bspw. erwärmter Luft, Konvektionsheizung, Mikrowellenheizung, Infrarotheizung, Widerstandsheizungen und Leitfähigkeitsheizungen. Beim Kühlen wird die Beschichtung im wesentlichen um die Vorrichtung hart werden.

**[0133]** Gegebenenfalls kann vor dem Beschichten die Vorrichtung zuerst mit einem geeigneten Lösungsmittel benetzt werden, abhängig von der Natur der Beschichtungszusammensetzung, z.B. mit Wasser, mit Ethanol und Wasser oder mit einem oder mehreren anderen geeigneten Lösungsmittelkombinationen. Die Benetzung kann eine transiente Schicht aus löslich gemachter Pulverzusammensetzung erzeugen, die als ein Adhäsiv, Kohäsiv oder einer Klebrigmach-Schicht dienen kann, um die Adhäsion einer zusätzlichen Beschichtungszusammensetzung zu fördern.

**[0134]** Die Beschichtungs- und Schmelzschriffe können wiederholt werden wie erforderlich, um eine Beschichtung zu erzeugen, die zwei oder mehr Schichten umfasst. Während wiederholten Beschichtungsschritten kann die äußerste Beschichtungsschicht ggf. ein oder mehrere Male an einer oder mehreren Stellen mit einem Ätzschritt behandelt werden, um Gruben, Bläschen oder Poren zu erzeugen, die Gas oder einen Gasvorläufer enthalten können, und die dann mit zusätzlichen Schicht(en) einer geschmolzenen Pulverbeschichtung überschichtet werden kann. Geeignete Ätzverfahren umfassen Abrasion, Lösungsmittelätzen und selektive Auflösung eines Teils der Beschichtung, z.B. Auflösen eines Salzes aus einer hydrophoben oder höherenergetischen Zuckerbeschichtung in Wasser. Bevorzugt kann das Ätzen der äußersten Beschichtungsschicht ausgeführt werden, nachdem jede Schicht aufgebracht ist, bis zu und sogar einschließlich der Endschrift.

**[0135]** Gegebenenfalls kann eine gaserzeugende Substanz zu dem Pulver während einem oder mehreren der Beschichtungsschritte zugegeben werden.

**[0136]** Gegebenenfalls wird die Oberfläche der zu beschichtenden Vorrichtung aufgeraut vor dem Beschichtungsschritt. Diese Oberflächenrauigkeit kann auch zum Verstärken der Ultraschallsichtbarkeit der beschichteten Vorrichtungen dienen. Zusätzlich kann eine aufgeraute äußere Oberfläche dazu dienen, zusätzliche Mengen von Gas während des Beschichtungsschrittes einzufangen.

**[0137]** In all den Verfahren der Erfindung sollte die Beschichtung dick genug derart sein, dass die Ultraschallsichtbarkeit der Vorrichtung oder des Werkzeugs verstärkt wird, aber nicht so dick, dass die Beschichtung mit dem normalen Gebrauch der Vorrichtung oder des Werkzeugs interferiert.

**[0138]** In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung ein weiteres Verfahren zum Verstärken der in-vivo Ultraschallsichtbarkeit von medizinischen oder chirurgischen Vorrichtungen oder Werkzeugen bereit, die entworfen sind, um innerhalb eines Körpers eines Patienten implantiert oder eingesetzt zu werden, einschließlich radioaktive Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie, wobei das Verfahren umfasst Verabreichen eines Kontrastmittels an die Stelle der Implantation oder Insertion. Bevorzugte Kontrastmittel umfassen ein Gas. Das Kontrastmittel kann verabreicht werden direkt an die Stelle der Implantation oder Insertion oder ein Vorläufer kann verabreicht werden an die Stelle und das Kontrastmittel kann in situ erzeugt werden.

**[0139]** Geeignete Mittel umfassen Bereitstellen von Salzen und/oder Lösungen, die fähig sind, Gas an der Stelle der implantierten oder eingeführten Vorrichtung zu erzeugen. Geeignete gaserzeugende Vorläufer umfassen Salze, die Kohlendioxid oder ein anderes biokompatibles Gas in situ erzeugen können, z.B. wenn sie sauren oder wässrigen Bedingungen ausgesetzt werden. Derartige Salze umfassen Carbonat- oder Bicarbonatsalze (d.h. Natrium-, Kalium-, Eisen-, Calcium-, Meglumin- oder polymergebundene Ammoniumsalze), ggf. mit einer naszierenden Säurequelle. Andere gaserzeugende Kombinationen können auch nützlich sein. Diese umfassen Peroxide und Metallionen. Nützliche Peroxide umfassen Wasserstoffperoxid, Carbonsäureperoxide, wie Alkylpersäuren, Persäuren von Schwefelsäure (Persulfate), von Bor (Perborate), oder von Phosphor (Perphosphate), wie auch polymer-gebundene Persäuren. Nützliche Metallionen umfassen Eisen(II,III)-Ionen. Gegebenenfalls können Metalle wie Platin und Palladium, die katalytisch Peroxide zu Sauerstoffgas umwandeln können, verwendet werden.

**[0140]** Eine Komponente oder beide Komponenten eines gaserzeugenden Systems können bereitgestellt werden als ein Feststoff in Pelletform oder als eine Beschichtung für eine Vorrichtung. Alternativ kann eine Komponente (z.B. festes  $\text{NaHCO}_3$ ) eines gaserzeugenden Systems enthalten sein in einem Pellet oder einer

Beschichtung, und die andere Komponente (z.B. Zitronensäure oder Essigsäure) kann als eine bewässernde Lösung enthalten sein (z.B. in Wasser), z.B. über eine Nadel, sobald das Pellet oder die Vorrichtung an der Stelle ist, um Gasbläschen zu erzeugen.

**[0141]** Die Pellets oder die Beschichtung können ggf. ein Bindemittel umfassen. Ein Bindemittel ist ein Material, das eine kohäsive Stärke dem Pellet oder der Beschichtung hinzufügt. Beispiele geeigneter Bindemittel umfassen Gelatine, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Silika, Polyvinylalkohol, Dextrin, Cyclodextrin, Gummi, Stärke, Albumin und Poly(ethylen-co-vinyl-acetat). Die Pellets können eingeführt oder implantiert werden proximal zur Vorrichtung, bevorzugt zum Zeitpunkt der Implantation oder Insertion der Vorrichtung, aber ggf. davor oder danach, oder können daran gebunden sein, z.B. unter Verwenden eines biokompatiblen Klebstoffs, wie ein Silikonadhäsiv, ein Cyanoacrylat oder ein Epoxyadhäsiv oder ein Urethanadhäsiv. Bevorzugt ist das Pellet von einer ähnlichen Querschnittsabmessung wie die Vorrichtung. Falls die Vorrichtung eine radioaktive Quelle zur Verwendung in der Brachytherapie ist, kann das Pellet von einer Gesamtgröße und Form sein, die der Quelle selbst ähnlich ist. Die Quelle kann dann leicht implantiert oder eingeführt werden unter Verwenden der selben Methodik wie für die Implantation oder Insertion der Brachytherapiequelle selbst. Z.B. kann ein Pellet in einer Spritzennadel vor und/oder hinter einer Brachytherapiequelle angeordnet werden wie ein Seed, und in der Nähe der Quelle implantiert werden.

**[0142]** Gegebenenfalls kann ein Pellet und eine Brachytherapiequelle in einer Polymermatrix, wie ein Urethan, Poly(ethylen-co-vinylacetat), oder Silikonmatrix enthalten sein. Bevorzugt ist eine Komponente der Matrix wasserdurchlässig oder wird in Wasser aufgelöst werden. Gegebenenfalls kann ein Seed in ein Pelletvolumen eingeführt werden, nachdem das Pellet hydratisiert worden ist.

**[0143]** Geeignete Säurequellen zur Verwendung im Verfahren der Erfindung umfassen Carbonsäuren, phosphorhaltige Säuren, wie Phosphosäuren, Sulfonsäuren und dergleichen. Beispiele von Carbonsäuren umfassen Hydroxyl-substituierte Carbonsäuren, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Aminosäuren, wie Asparaginsäure und Glutaminsäure, Dicarbonsäuren, wie Bernsteinsäure, Alkylsäuren, wie Stearinsäure, polymere Säuren, wie Acrylsäure und Polyasparaginsäure.

**[0144]** Die Säure kann ein Feststoff und trocken formuliert sein mit einem Gas-Vorläufer-Salz, ggf. mit einem Bindemittel wie PEG oder PVP und ggf. mit einem oberflächenaktiven Mittel wie ein oberflächenaktives Mittel (z.B. PEG-Stearat, oberflächenaktives Mittel Pluronic, F68, F108, Ascorbyl-Palmitat), einem Protein (z.B. Albumin), einem Zucker (z.B. Lactose, Saccharose) oder einem Freisetzungsmittel (z.B. Natriumstearat). Das Freisetzungsmittel oder das oberflächenaktive Mittel kann ggf. vorhanden sein auf dem Äußeren des Pellets. Iohexol oder ein oberflächenaktives Mittel, umfassend Iohexol (wie ein Methoxy-PEG-adipatester von Iohexol) kann auch in den Pellets verwendet werden.

**[0145]** Gegebenenfalls kann das Pellet enthalten hydratisierbare Materialien, wie Zucker, Aminosäuren oder Zitronensäure. Hydratation des Pellets kann erreicht werden durch Erlauben oder Vereinfachen des Kontaktes mit Wasser-enthaltenden Fluiden, wie Blut, oder durch Verabreichen oder Spülen des Pellets mit einem Wasser-enthaltenden Fluid (z.B. Wasser zur Injektion, Phosphat-gepufferte Salzlösung), z.B. über eine Spritze, entweder zum Zeitpunkt der Implantation oder danach. Hydratation des Pellets kann erzeugen ionisiertes  $H^+$  (oder  $H_3O^+$ ), das in der Anwesenheit von bspw. hydratisiertem  $HCO_3^-$  ein  $CO_2$ -Gas erzeugen wird.

**[0146]** Das Gas wird eine oder mehrere Bläschen erzeugen und in der Nähe der Vorrichtung bleiben. Das Gas und daher die Vorrichtung wird sichtbarer sein, wenn sie unter Verwenden von Ultraschallbildgebungsvorrichtungen abgebildet werden, die im allgemeinen für diagnostische in-vivo-Bildgebung verwendet werden.

**[0147]** Alternativ kann eine Lösung einer Komponente (z.B. Natriumbicarbonat) über eine Nadel in die Nachbarschaft einer implantierten oder eingeführten Vorrichtung gegeben werden, gefolgt von Verabreichung einer Lösung einer anderen Komponente (z.B. einer Säure) über dieselbe oder eine unterschiedliche Nadel. Die zwei Komponenten können dann zusammen reagieren, um ein Gas in situ zu erzeugen. Gegebenenfalls können eine oder beide Lösungen ein oberflächenaktives Mittel umfassen, oder ein oberflächenaktives Mittel kann als eine getrennte Lösung zugegeben werden, ggf. vor der Zugabe der Komponenten.

**[0148]** In einem anderen Aspekt der Erfindung kann ein Gas (z.B. Perfluorbutan,  $N_2$  oder  $CO_2$ ) oder eine Gasvorläuferflüssigkeit, wie Perfluorooctylbromid, die ein Gas erzeugen kann, wenn sie im Körper wird, zugegeben werden, z.B. über eine Spritze, in die Nachbarschaft einer implantierten oder eingeführten Vorrichtung. Bläschen aus Gas können so erzeugt werden in der Nähe der Vorrichtung, und die Vorrichtung wird sichtbarer sein durch Ultraschallbildgebungstechniken.

**[0149]** Gegebenenfalls kann ein proximales oberflächenaktives Mittel oder ein Hilfsstoff auch eingeführt werden, um eine Gasbläschenbildung zu unterstützen. Nützliche Hilfsstoffe umfassen PEG und PEG-Ester von Carbonsäuren, oberflächenaktive Mittel, Albumin, alpha-Tocopherol, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Calciumstearat, Cetylalkohol, Ester von Cetylalkohol, Cholesterin, Zitronensäure, Indocyanin-Grün, Polyvinylpyrrolidon, Dextrin, Cyclodextrin, Dextrose, Ethyl-Oleat, Fructose, Gelatine, Glycerin und Glycerinester, Milchsäure, Lactose, Mannitol, Meglumin, Mineralöl, Maisöl, Poloxamere, Sorbitanester, Natrium-Ascorbinsäure, Stearylalkohol, Saccharose, Tartarsäure, Iohexol, iodierte Kontrastmittel, MRI-Kontrastmittel, Ultraschallkontrastmittel, wie Alunex, Levovist, Acuson, NC100100 (see WO 97/29783), auf Lipid basierende Ultraschallmittel, speziell Fluorkohlenstoff-enthaltende Ultraschallmittel und Emulgatoren, wie Phosphatidylserin.

**[0150]** Gegebenenfalls kann das Verfahren verwendet werden in Kombination mit einer Vorrichtung, die eine aufgeraute Oberfläche umfasst oder ein aufgerautes Oberflächensegment beinhaltet. Gas, erzeugt proximal zur Oberfläche der Vorrichtung, kann für eine längere Zeitdauer an oder nahe der aufgerauten Oberfläche bleiben. Dies kann zu einer verstärkten Sichtbarkeit einer derartigen Vorrichtung aufgrund sowohl der Ultraschallreflexionseigenschaften der aufgerauten Oberfläche, als auch des Vorhandenseins der Gasbläschen, die benachbart zu oder auf der Oberfläche der Vorrichtung verbleiben, führen.

**[0151]** In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung bereit ein weiteres Verfahren zur Verbesserung der in-vivo-Ultraschallsichtbarkeit von medizinischen oder chirurgischen Vorrichtungen oder Werkzeugen, die entworfen sind, um innerhalb eines Körpers eines Patienten implantiert oder eingeführt zu werden, einschließlich radioaktiven Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie, wobei das Verfahren umfasst Bereitstellen einer Beschichtung, umfassend eine Flüssigkeit oder ein Polymer, das seine Ultraschallbildgebungseigenschaften beim Erhöhen der Temperatur von Umgebungs-(ungefähr 25°C) auf physiologische (ungefähr 37°C) Temperatur oder bei einem Wechsel des pH ändert. Derartige Polymere umfassen Polymere, die chemisch ein Gas aus ihrer kovalenten Struktur bei Temperaturerhöhung oder einer Änderung im pH emittieren. Beispiele derartiger Polymere umfassen jene, die enthalten alpha-Carboxyglycin-Gruppen, die bei neutralem pH de-carboxylieren, um CO<sub>2</sub>-Gas zu erzeugen. Alternative Polymere und Beschichtungen, die auf ähnliche Weise in vivo zersetzt werden, um ein Gas zu emittieren, umfassen z.B. Polymere, enthaltend beta-Keto-Säuren oder Malonsäuren, die bei der Ansäuerung und/oder beim Heizen de-carboxylieren können, oder Polymere enthalten, wie vicinale Dicarbonsäure-Kupfersalze, die beim Erwärmen de-carboxylieren können.

**[0152]** Weitere Beispiele derartiger Beschichtungen umfassen ein Fluid, das zwischen Umgebungs- (ungefähr 25°C) und physiologischer (ungefähr 37°C) Temperatur verdampft. Derartige Flüssigkeiten (z.B. Perfluoroalkane und Cycloperfluoroalkane) sind offenbart in WO 92/17212, WO 92/17213, WO 93/00930, WO 94/21301 und WO 94/06477. Diese Flüssigkeiten können z.B. eingekapselt sein innerhalb von Polymeren, um sie in der Oberfläche einer Vorrichtung einzuschließen oder sie können darauf aufgebracht werden, z.B. in Form von Gels, Cremes oder Sols, die dann ggf. sich ablösen während des Eintritts in den Körper eines Patienten. Falls die Vorrichtung eine radioaktive Quelle zur Verwendung in der Brachytherapie ist, könnten die Quelle und ggf. die Applikatornadel beide sichtbarer gegenüber Ultraschall gemacht werden.

**[0153]** Geeignete Beschichtungs- oder Aufbringungsverfahren sind in der Technik bekannt. Sie umfassen Eintauchen oder Rollen der Vorrichtung in einer Lösung, Mischung oder Schmelze des Beschichtungsmaterials, Sprühbeschichtung, Bürstenbeschichtung oder Anstreichen. Eine Vorrichtung kann auch beschichtet werden mit einem geeigneten Vorpolymer, das dann in situ polymerisiert wird, z.B. durch Einwirkung von Wasser oder Licht. WO 98/19713 offenbart geeignete Beschichtungsverfahren.

**[0154]** In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung bereit ein Verfahren zum Verbessern der in-vivo-Ultraschallsichtbarkeit von medizinischen oder chirurgischen Vorrichtungen oder Werkzeugen, die entworfen sind, um innerhalb eines Körpers eines Patienten implantiert oder eingeführt zu werden, einschließlich radioaktive Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie, wobei das Verfahren umfasst das Beschichten eines Teils der Oberfläche der Vorrichtung mit einer dünnen Schicht aus Magnesium.

**[0155]** Derartige Magnesium-beschichtete Vorrichtungen bilden selbst einen noch weiteren Aspekt der Erfindung.

**[0156]** Wenn eine derartige beschichtete Vorrichtung in Kontakt mit Wasser kommt, beginnt das Magnesium zu reagieren und erzeugt kleine Bläschen aus Wasserstoffgas. Gasbläschen sind sehr komprimierbar und daher stark sichtbar in einem Ultraschallbild. Magnesiumionen sind nicht bekannt als toxisch.

**[0157]** Das Verfahren, das zum Beschichten der Vorrichtungen der Erfindung verwendet wird, wird teilweise

von der Natur der zu beschichtenden Vorrichtung abhängen. Z.B. können Plastikvorrichtungen beschichtet werden durch Sputtern oder durch Dampfabscheidung, während Metallvorrichtungen beschichtet werden können durch Dampfabscheidung, durch Eintauchen in geschmolzenes Magnesium, durch Sputtern oder durch Elektroplattieren in einem nicht wässrigen Lösungsmittel, wie Acetonitril mit einer Lösung von z.B.  $Mg^{2+}$ . Es ist nötig, wasserfreie Bedingungen zu verwenden, da Magnesium mit Wasser reagiert, obwohl die Reaktion ziemlich langsam sein kann.

**[0158]** Das aus der Reaktion von z.B. 24 µg Magnesiummetall in vivo gebildete Produkt wird eine sehr kleine Menge von Wasserstoff sein, 25 µl (~1 µmol), und Magnesiumhydroxid (58 µg, 1 µmol). Diese Mengen werden eingeschätzt als so klein, dass sie nur einen geringen oder keinen Effekt auf den Organismus besitzen.

**[0159]** Eine Dampfabscheidung kann ausgeführt werden gemäß der folgenden Prozedur: Die Vorrichtung (Metall oder Kunststoff) wird gereinigt von nicht-anhaftenden Substanzen, einschließlich Fett, Öl und oberflächenaktive Mittel, mit einem organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid für Metalle oder Heptan oder Ether oder einem anderen Lösungsmittel, das nicht die Form des Kunststoffmaterials auflösen oder ändern wird, für Kunststoffe, getrocknet und angeordnet in einem Gefäß zusammen mit einer kleinen Menge von Magnesiummetall. Eine Mischung von Seife oder Detergenz in Wasser oder Wasser und Alkohol, gefolgt von einer Spülung mit Wasser oder Wasser und Alkohol kann auch verwendet werden. Das Gefäß wird evakuiert und gefüllt mit Argon oder Stickstoff mindestens drei Mal. Das Gefäß wird evakuiert auf <1 mbar und der Teil des Gefäßes, der in der Nähe des Magnesium ist, wird erwärmt auf gerade oberhalb des Schmelzpunktes von Magnesium (651°C) für ein paar Sekunden. Ein dünner Film aus Magnesium wird auf der Vorrichtung, die im Raum oberhalb des Metalles angeordnet ist, abgeschieden. Argon wird in das System eingelassen und nach dem Kühlen wird die Vorrichtung herausgenommen und kann in normalen Raumbedingungen gehandhabt werden. Wenn eine radioaktive Quelle, wie ein Seed durch das Verfahren beschichtet wird, kann die gesamte Oberfläche mit Magnesium beschichtet werden oder nur ein Teil der Oberfläche kann beschichtet werden. Gegebenenfalls kann die Beschichtungsdicke einheitlich sein oder sie kann nicht-einheitlich auf der beschichteten Oberfläche sein.

**[0160]** Elektroplattieren von Metallvorrichtungen kann ausgeführt werden gemäß der folgenden Prozedur: Die zu bedeckende Vorrichtung wird gereinigt und getrocknet und mit dem negativen Pol verbunden, und eine Magnesiumelektrode wird mit dem positiven Pol einer DC-Stromversorgung verbunden. Ein inertes Lösungsmittel, wie Acetonitril und ein unterstützender Elektrolyt wird zugegeben. Eine geeignete Spannung wird angelegt und der Elektrolyt wird gerührt, bis eine gewünschte Dicke von Magnesium auf der zu beschichtenden Vorrichtung abgeschieden worden ist.

**[0161]** Die Dicke der Magnesiummetallschicht wird bestimmen, wie lange der Gaserzeugungseffekt dauert, aber typischerweise wird dies ein paar Stunden sein. Die Dicke der Beschichtungsschicht sollte derart sein, dass die Ultraschallsichtbarkeit der Vorrichtung verstärkt ist, aber nicht so dick, dass die Vorrichtung nicht wie normal verwendet werden kann.

**[0162]** Geeignete Vorrichtungen zum Beschichten umfassen Brachytherapiequellen, einschließlich Seeds, Biopsie- und Punktierungsnadeln, Katheter, Spritzennadeln, Schläuche, Klammern, Drainagen und chirurgische Instrumente und Implantate.

**[0163]** Die Erfindung wird weiter veranschaulicht mittels Beispielen mit Bezugnahme auf die folgenden Zeichnungen:

**[0164]** [Fig. 1](#) veranschaulicht eine Ausführungsform einer radioaktiven Quelle gemäß der Erfindung;

**[0165]** [Fig. 2](#) veranschaulicht eine andere Ausführungsform einer radioaktiven Quelle gemäß der Erfindung;

**[0166]** [Fig. 3A–D](#) sind Ultraschallbilder, die detaillierter in den folgenden Beispielen diskutiert werden;

**[0167]** [Fig. 4A](#) und [Fig. 4B](#) veranschaulichen Verabreichungsvorrichtungen, die für die Verabreichung einer radioaktiven Quelle und eines ultraschallkontrastverstärkenden Mittels an eine Stelle geeignet sind, die innerhalb eines Patienten behandelt werden soll.

**[0168]** [Fig. 1](#) veranschaulicht in schematischer Form eine radioaktive Quelle **1** gemäß der Erfindung, umfassend einen Träger und ein Radioisotop, eingekapselt in einem Metallbehälter **2**, z.B. ein Titan- oder Edelstahlseed. Die Außenseite des Behälters **2** ist beschichtet mit einem Matrixmaterial **3**, enthaltend Domänen von

eingekapselten Bläschen oder Teilchen **4**.

[0169] [Fig. 2](#) veranschaulicht in schematischer Form eine andere Ausführungsform einer radioaktiven Quelle gemäß der Erfindung. Die Quelle **1** ist enthalten innerhalb einer Kapsel **5** und eine Schicht aus Gas, z.B. Luft, ist eingefangen zwischen der Kapsel **5** und der Quelle **1**.

[0170] [Fig. 4A](#) und [Fig. 4B](#) veranschaulichen in schematischer Form zwei Verabreichungsvorrichtungen, geeignet zur Verabreichung eines kontrastverstärkenden Mittels an die Stelle der Insertion oder Implantation einer radioaktiven Quelle. Die Nadel **11** und der Kolben **12** können aus einem inerten biokompatiblen Material gebildet sein, wie Edelstahl, Keramik, Glas oder Kunststoff, und sollten sterilisierbar sein. Die Bohrung der Quellenverabreichungsnadel **11** sollte groß genug sein, damit eine radioaktive Quelle **13** durchpasst. Das spitze Ende der Nadel kann verjüngt oder stumpf sein.

[0171] Die Vorrichtungen umfassen auch ein Röhrchen **14** zur Verabreichung eines ultraschallkontrastverstärkenden Mittels. Die Bohrung des Röhrchens **14** sollte groß genug sein, um die Verabreichung einer diagnostischen nützlichen Menge von Kontrastmittel oder einer Flüssigkeit in die Nachbarschaft der Quelle zu erlauben. Die Volumina können empirisch gefunden sein, werden aber eingeschätzt als innerhalb des Bereichs von 1/100 und eines Mikroliters bis ungefähr 10 ml. In [Fig. 4A](#) befindet sich das Verabreichungsröhrchen **14** auf der Außenseite der Nadel **11** und ist im Wesentlichen parallel dazu. In [Fig. 4B](#) ist das Röhrchen **14** Teil des Kolbens **12**.

[0172] Das Verabreichungsröhrchen **14** für ein kontrastverstärkendes Mittel kann verbindbar sein mit einem Reservoir **15** des Mittels, wie eine Spritze oder ein Kanister, und umfasst ggf. ein EinAus-Ventil (nicht gezeigt). Ein geeignetes Verbindungsstück umfasst eine Swagelock-Durchführung auf dem Verabreichungsröhrchen. Gegebenenfalls kann das Äußere der Nadel kalibriert sein in linearen Dimensionen (geregelt), wie cm, mm, Inch, Bruchteile von Inch, etc., um den Chirurgen während der Implantationsprozeduren zu unterstützen.

[0173] Die Erfindung wird weiterhin veranschaulicht mit Bezugnahme auf die folgenden nichtbeschränkenden Beispiele:

#### Beispiele

##### Beispiel 1

##### Magnesium-beschichteter Titandraht

[0174] Eine Länge eines Titandrahtes (30 mm) wurde geschnitten in zwei ungefähr gleiche Stücke. Beide Stücke wurden gereinigt mit Aceton und trocken gewischt. Ein Stück wurde als eine Kontrolle gehalten und das andere wurde beschichtet mit einer dünnen Schicht aus Magnesium durch Dampfabscheidung. Der zu beschichtende Draht wurde angeordnet in einem Druckgefäß mit einer kleinen Menge aus Magnesiummetall. Das Gefäß wurde evakuiert auf <1 mbar und erwärmt auf etwas oberhalb 651°C für ein paar Sekunden. Argon wurde dann in das System gelassen und man ließ den beschichteten Draht auf Umgebungstemperatur kühlen. Beide Drähte wurden unter Argon gelagert.

##### Ultraschallbildgebung

[0175] Der Kontrolldraht wurde in ein 1kg-Steak eingeführt und zwei Ultraschallbilder wurden aufgenommen, einen Abschnitt durch die lange Achse des Drahtes und einen Querschnitt. Der Kontrolldraht wurde dann entfernt und der mit Magnesium beschichtete Draht in das Steak in derselben Position eingeführt. Zwei Ultraschallbilder wurden aufgenommen, entsprechend zu jenen, die vom Kontrolldraht aufgenommen wurden. [Fig. 3A](#) bis D zeigen die resultierenden Ultraschallbilder. Die verwendete Ultraschallmaschine war ein ACUSON XP 10 (Acuson, Mountainview, CA, USA). Transducer: lineares 5 MHz-Feld.

[0176] [Fig. 3A](#) ist die longitudinale Ansicht des Kontrolldrahtes.

[0177] [Fig. 3B](#) ist die Querschnittsansicht des Kontrolldrahtes.

[0178] [Fig. 3C](#) ist die longitudinale Ansicht des mit Magnesium beschichtenden Drahtes; und

[0179] [Fig. 3D](#) ist die Querschnittsansicht des mit Magnesium beschichtenden Drahtes.

[0180] In [Fig. 3A](#) bis D zeigt **7** die Oberfläche des Fleisches an und **8** zeigt die Struktur innerhalb des Fleisches an. In [Fig. 3A](#) und [Fig. 3B](#) zeigt **9** den Kontrolldraht an, während in [Fig. 3C](#) und [Fig. 3D](#) **10** den beschichteten Draht anzeigen.

[0181] Ein Vergleich der [Fig. 3A](#) und [Fig. 3B](#) mit [Fig. 3C](#) und [Fig. 3D](#) zeigt klar die verbesserte Ultraschall-sichtbarkeit des mit Magnesium beschichteten Drahtes im Vergleich zum Kontrolldraht.

#### Beispiel 2

Mit Magnesium beschichtetes Titanseed, enthaltend ein Radiosotop

[0182] Die Oberfläche eines Seeds mit der Nr. 6711 I-125 (erhältlich von Nycomed Amersham) wird gereinigt mit destilliertem Wasser, dann mit Aceton gewaschen und getrocknet. Das Seed wird angeordnet in einer Kavität, die 0,9 mm breit und 2,25 mm tief ist und die radial in die Mitte eines 6,3 mm im Durchmesser mal ~30 cm langen Graphitstabes (Johnson Matthey Co., Inc.) gedreht ist. Der Stab wird horizontal an jedem Ende zwischen zwei Glaswollstopfen innerhalb eines ~2 cm-Innendurchmesser-Quartzzöhrchens suspendiert. Das Röhrchen enthält auch eine lokalisierte Schicht, umfassend annähernd 10 mg 50-Mesh-Magnesium-Granalien (Dampfabscheidungsreinheitsgrad, Aldrich), verteilt am Mittelpunkt des Röhrchens derart, dass das Seed lokalisiert ist und horizontal gehalten ist über dem Magnesium, wobei das Seed nahe des Zentrums des Röhrchendurchmessers positioniert ist. Das Röhrchen ist auch mit Mattglasverbindungen an jedem Ende konfiguriert, an denen ein Vakuumreduktionsadapter und ein Argoneinlassadapter angebracht ist, die mit einem Vakuum-Stopfhahn konfiguriert sind. Das Röhrchen wird in einem Röhrenofen (VWR Scientific) angeordnet, und das Volumen des Röhrchens wird gespült für mehrere Minuten mit Argon. Das Röhrchen wird dann evakuiert auf <1 mbar, und der Bereich des Röhrchens in der Nähe des Magnesiums wird erwärmt auf etwas oberhalb des Schmelzpunktes von Magnesium (ungefähr 700°C) für ein paar Sekunden. Ein dünner Film aus Magnesium wird auf dem exponierten Abschnitt des Seeds abgeschieden. Das Röhrchen wird gekühlt, Argon wird wieder eingeführt und der Graphitstab mit dem Seed wird zurückgezogen. Das Seed wird dann umgedreht in das Graphit derart, dass das Magnesium-beschichtete Ende des Seeds in der Kavität angeordnet ist. Der Dampfabscheidungsprozess wird dann wiederholt in einem zweiten Beschichtungsschritt, um ein Seed bereit zu stellen mit einer kontinuierlichen Beschichtung aus Magnesiummetall. Falls erwünscht, kann eine teilweise Beschichtung aus Magnesium erhalten werden durch Eliminieren des oben genannten zweiten Beschichtungsschrittes. Eine Beschichtung aus mehr oder weniger als der Hälfte des Seeds kann erhalten werden durch Verwenden einer Kavität von einer geeigneten Tiefe: der Abschnitt des Seeds oberhalb der Kavität wird beschichtet werden. Das beschichtete Seed wird unter Argon gelagert, bis es verwendet wird.

#### Ultraschallbildgebung

[0183] Ein Seed mit der Kontroll-Nr. 6711 I-125 wird eingeführt in ein 1kg-Steak und zwei Ultraschallbilder werden aufgenommen unter Verwendung einer ACUSON XP10-Maschine, ausgerüstet mit einem 5 MHz-Transducer, der akustisch an die Oberfläche des Steaks gekoppelt ist. Die Orientierung des Transducers für ein Bild ist parallel zur langen Achse des Seeds; die Orientierung des Transducers für das andere Bild ist senkrecht zur langen Achse des Seeds. Das Kontrollseed wird dann entfernt und ein mit Magnesium beschichtetes Seed mit der Nr. 6711 I-125, hergestellt gemäß der oben angegebenen Prozedur, wird in das Steak in derselben Position eingeführt. Zwei Ultraschallbilder werden aufgenommen, wobei die Orientierung der Bilder jenen des Kontrollseeds entsprechen. Das mit Magnesium beschichtete Seed ist sichtbarer als das Kontrollseed in den entsprechenden Orientierungen.

#### Beispiel 3

Grundierung der Oberfläche eines Titanseeds mit einer Acrylsäure

[0184] Die Oberfläche eines Seeds mit der Nr. 6711 I-125 (erhältlich von Nycomed Amersham) wird gereinigt mit Aceton und getrocknet. Das Seed wird dann eingetaucht in eine wässrige 0,5N-Natriumhydroxid-Lösung, die 10% des Volumens 30%-iges Wasserstoffperoxid enthält, für ungefähr zehn Minuten. Das Seed wird dann gewaschen mit heißem Wasser für ungefähr zehn Minuten und getrocknet mit warmer trockener Luft. Ein Ende des Seeds wird in einer Kompressionsspannvorrichtung horizontal auf dem Ende eines Antriebsschaftes eines variablen Geschwindigkeitsmotors eingespannt. Das Seed wird entlang seiner Achse bei ungefähr 100 Upm rotiert, während eine 1%-ige Lösung einer Mischung von Poly(ethylen-co-acryl-säure) und Poly(tolylene-2,4-diisocyanat), aufgelöst in Butylacetat, Cyclohexanon und Tetrahydrofuran, als ein Spray auf dem exponierten Abschnitt des Seeds aufgebracht wird. Man lässt das Lösungsmittel in einem Strom warmer Luft verdampfen



und die Beschichtung wird in Luft gehärtet. Das Seed wird dann in der Spannvorrichtung umgedreht, die Sprühbeschichtung wird wiederholt auf der exponierten unbeschichteten Oberfläche, und die Beschichtung wird getrocknet.

#### Beispiel 4

Grundierung der Oberfläche eines Titanseeds mit einem Polyurethan-Primer

**[0185]** Das Verfahren des Beispiels 3 wird wiederholt, gefolgt von einer Sprühanwendung eines Polyurethan-Primers, aufgelöst in Mineralbeizen. Das Lösungsmittel wird in Luft verdampft.

#### Beispiel 5

Grundierung der Oberfläche eines Titanseeds mit einem Sol-Gel

**[0186]** Ein reines Seed mit der Nr. 6711 I-125 wird eingetaucht in einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung, enthaltend Wasserstoffperoxid, gespült mit heißem Wasser, eingetaucht in Salpetersäure und dann gespült mit Wasser. Das Seed wird dann eingetaucht für ungefähr eine viertel Stunde in einer aktiven 4%-igen Sol-Gel-Reaktionsmischung. Das Sol-Gel wird erzeugt durch Zugeben von drei Teilen Eisessig, ein Teil Tetrapropylzirconat (70% in 1-Propanol) und 30 Teilen Wasser zu 4 Teilen von 3-Glycidoxypolytrimethoxysilan und 50 Teilen Wasser, eine halbe Stunde nach dem Mischen des Letzteren, Verdünnen auf 4% mit Wasser und Altern für mehrere Stunden. Das Seed wird entfernt aus der Reaktionsmischung, man lässt es abtropfen und trocknen bei Raumtemperatur für ungefähr eine Stunde, und dann wird es dehydratisiert bei 110°C für ungefähr 30 Minuten.

#### Beispiel 6

Überschichten der Oberfläche eines Titan-Seeds mit einem Sol-Gel und einem Polyurethan-Primer

**[0187]** Das Sol-Gel-beschichtete Seed des Beispiels 5 wird behandelt mit einer Sprühaufbringung eines Polyurethan-Primers, aufgelöst in Mineralbeizen. Das Lösungsmittel wird in Luft verdampft.

#### Beispiel 7

**[0188]** Ein Seed, hergestellt durch das Verfahren des Beispiels 3, wird durch Eintauchen beschichtet mit einer Mischung von 20 Teilen Toluol-diisocyanat und Desmodur IL, 40 Teilen Tetrahydrofuran und 40 Teilen Dimethylsulfoxid bei Umgebungstemperatur. Das Verhältnis von Toluol-diisocyanat zum Desmodur kann reichen von 19:1 bis 1:19. Überschüssige Beschichtungslösung kann entfernt werden von dem Seed unter Verwendung einer Oberflächenspannungs-Dochtspitze. Das Lösungsmittel wird teilweise verdampft und das Seed wird in Wasser eingetaucht für ungefähr zwei Minuten um die Hydrolyse von einigen der funktionellen Isocyanat-Gruppen zu initiieren. Bläschen von Kohlendioxid werden gebildet und in der Polymerbeschichtung eingefangen. Das Seed wird entfernt aus dem Wasser, erwärmt und getrocknet in warmer Luft vor der Untersuchung durch medizinische Ultraschallbildgebungstechniken. Das beschichtete Seed ist sichtbar für Detektion durch Ultraschallbildgebung als ein unbeschichtetes Nr. 6711 I-125 – Seed.

#### Beispiel 8

**[0189]** Ein Seed, hergestellt durch das Verfahren des Beispiels 4, wird durch Eintauchen beschichtet mit einer Mischung von 20 Teilen Toluol-diisocyanat und Desmodur IL, 40 Teilen Tetrahydrofuran und 40 Teilen Dimethylsulfoxid bei Umgebungstemperatur. Das Verhältnis von Toluol-diisocyanat zu dem Desmodur kann reichen von 19:1 bis ungefähr 1:19. Das Lösungsmittel wird teilweise verdampft und das Seed wird eingetaucht in Wasser für ungefähr 2 Minuten, um die Hydrolyse von einigen der funktionellen Isocyanat-Gruppen zu initiieren. Bläschen aus Kohlendioxid werden gebildet und eingefangen in der Polymerbeschichtung. Das Seed wird aus dem Wasser entfernt, erwärmt und getrocknet in warmer Luft vor der Untersuchung durch medizinische Ultraschallbildgebungstechniken. Das beschichtete Seed ist sichtbar für Detektion durch Ultraschallbildgebung als ein unbeschichtetes Nr. 6711 I-125 – Seed.

#### Beispiel 9

**[0190]** Ein Seed, hergestellt durch das Verfahren des Beispiels 5 wird durch Eintauchen beschichtet mit einer



Mischung von 20 Teilen Toluol-diisocyanat und Desmodur IL, 40 Teilen Tetrahydrofuran und 40 Teilen Dimethylsulfoxid bei Umgebungstemperatur. Das Verhältnis von Toluol-diisocyanat zu dem Desmodur kann reichen von 19:1 bis ungefähr 1:19. Das Lösungsmittel wird teilweise verdampft und das Seed wird eingetaucht in Wasser für ungefähr 2 Minuten, um die Hydrolyse von einigen der funktionellen Isocyanat-Gruppen zu initiieren. Bläschen aus Kohlendioxid werden gebildet und eingefangen in der Polymerbeschichtung. Das Seed wird aus dem Wasser entfernt, erwärmt und getrocknet in warmer Luft vor der Untersuchung durch medizinische Ultraschallbildgebungstechniken. Das beschichtete Seed ist sichtbar für Detektion durch Ultraschallbildgebung als ein unbeschichtetes Nr. 6711 I-125 – Seed.

#### Beispiel 10

**[0191]** Ein Seed, hergestellt durch das Verfahren des Beispiels 6 wird durch Eintauchen beschichtet mit einer Mischung von 20 Teilen Toluol-diisocyanat und Desmodur IL, 40 Teilen Tetrahydrofuran und 40 Teilen Dimethylsulfoxid bei Umgebungstemperatur. Das Verhältnis von Toluol-diisocyanat zu dem Desmodur kann reichen von 19:1 bis ungefähr 1:19. Das Lösungsmittel wird teilweise verdampft und das Seed wird eingetaucht in Wasser für ungefähr 2 Minuten, um die Hydrolyse von einigen der funktionellen Isocyanat-Gruppen zu initiieren. Bläschen aus Kohlendioxid werden gebildet und eingefangen in der Polymerbeschichtung. Das Seed wird aus dem Wasser entfernt, erwärmt und getrocknet in warmer Luft vor der Untersuchung durch medizinische Ultraschallbildgebungstechniken. Das beschichtete Seed ist sichtbar für Detektion durch Ultraschallbildgebung als ein unbeschichtetes Nr. 6711 I-125 – Seed.

#### Beispiel 11

**[0192]** Das Verfahren des Beispiels 7 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur N-100.

#### Beispiel 12

**[0193]** Das Verfahren des Beispiels 8 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur N-100.

#### Beispiel 13

**[0194]** Das Verfahren des Beispiels 9 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur N-100.

#### Beispiel 14

**[0195]** Das Verfahren des Beispiels 10 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur N-100.

#### Beispiel 15

**[0196]** Das Verfahren des Beispiels 7 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur N-3200.

#### Beispiel 16

**[0197]** Das Verfahren des Beispiels 8 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur N-3200.

#### Beispiel 17

**[0198]** Das Verfahren des Beispiels 9 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur N-3200.

#### Beispiel 18

**[0199]** Das Verfahren des Beispiels 10 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur N-3200.

Beispiel 19

**[0200]** Das Verfahren des Beispiels 7 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur Z4370.

Beispiel 20

**[0201]** Das Verfahren des Beispiels 8 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur Z4370.

Beispiel 21

**[0202]** Das Verfahren des Beispiels 9 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur Z4370.

Beispiel 22

**[0203]** Das Verfahren des Beispiels 10 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur Z4370.

Beispiel 23

**[0204]** Das Verfahren des Beispiels 7 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur MP-100.

Beispiel 24

**[0205]** Das Verfahren des Beispiels 8 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur MP-100.

Beispiel 25

**[0206]** Das Verfahren des Beispiels 9 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur MP-100.

Beispiel 26

**[0207]** Das Verfahren des Beispiels 10 wird wiederholt unter Verwenden einer Mischung von Toluol-diisocyanat und Desmodur MP-100.

Beispiel 27

**[0208]** Die Verfahren der Beispiele 7 bis 26 werden wiederholt unter Verwenden einer Tropfbeschichtungstechnik, wobei ein Tropfen eines Isocyanat-enthaltenden Beschichtungsmaterials auf dem oberen Ende eines Seeds aufgebracht wird, das vertikal abwärts in einer rotierenden Spannvorrichtung gehalten wird. Das Beschichtungsmaterial wird abwärts durch die Schwerkraft und einheitlich durch die Rotationsbewegung des sich drehenden Seeds in der Spannvorrichtung verteilt, um den Abschnitt des Seeds zu bedecken, der aus der Spannvorrichtung freigelegt ist.

Beispiel 28

Beschichten der Oberfläche eines Titanseeds mit Metallteilchen in einer Matrix

**[0209]** Die Oberfläche eines Nr.6711-Titanseeds wurde gereinigt mit Aceton und getrocknet. Das Seed wurde dann eingetaucht für eine Minute in einer Lösung, erwärmt auf 55°C, umfassend 5 Teile Poly(ethylen-co-acrylsäure) [enthaltend 15%-ige Acrylsäure, Aldrich], 50 Teile Toluol und 45 Teile Cyclohexanon. Das Seed wurde entfernt aus der Polymerlösung, angeordnet in einer horizontalen Kompressionsspannvorrichtung, montiert am Ende des Antriebsschafes eines variablen Geschwindigkeitsmotors, rotiert bei 100 Upm und erwärmt mit heißer Luft für ungefähr 30 Sekunden. Nach dem Kühlen auf Umgebungstemperatur wurde das erreichbare Ende des sich drehenden Seeds mit einer Bürste beschichtet unter Verwenden eines sich verjüngenden Baumwoll-

docht-Applikators mit einer Suspension, umfassend 21% Bronzemetallteilchen in einem Träger aus Styrolharz, aufgelöst in Xylol. Man lässt das Lösungsmittel verdampfen in einem Strom warmer Luft. Beschichtungen anderer Teilchen können gebildet werden in einer ähnlichen Weise.

#### Beispiel 29

**[0210]** Ein Nr.6711-Titanseed wurde beschichtet mit Poly(ethylen-co-acrylsäure) und angeordnet in einer sich drehenden horizontalen Kompressionsspannvorrichtung gemäß dem Verfahren des Beispiels 28. Die zugänglichen Enden des sich drehenden Seeds wurden mit einer Bürste beschichtet mit einem Muster, umfassend zwei parallele Streifen, räumlich annähernd 1 mm getrennt. Das Muster wurde aufgebracht unter Verwenden eines linearen 0,18 mm dicken Dochtapplikators und einer Suspension umfassend 21% Bronzemetallteilchen in einem Träger aus Styrolharz, aufgelöst in Xylol. Das Seed wurde dann überschichtet mit einem zweiten Streifenmuster, das sich die Länge des Seeds herunter spiralförmig erstreckt. Das Streifenmuster wurde gebildet durch langsames Bewegen des Applikators entlang der Länge des rotierenden Seeds. Man lässt das Lösungsmittel verdampfen in einem Strom warmer Luft. Beschichtungen anderer Muster und anderer Teilchen können gebildet werden auf eine ähnliche Weise.

#### Beispiel 30

**[0211]** Ein Nr.6711-Titanseed wurde beschichtet mit Poly(ethylen-co-acrylsäure) und angeordnet in einer rotierenden horizontalen Kompressionsspannvorrichtung gemäß des Verfahrens des Beispiels 28. Das zugängliche Ende des sich drehenden Seeds wurde mit einer Bürste beschichtet mit einem Streifenmuster, das sich entlang des Seeds spiralförmig wand, wobei die Streifen annähernd 0,5 mm räumlich getrennt waren. Das Muster wurde gebildet unter Verwenden eines linearen Baumwollfadendocht-Applikators und einer Suspension, umfassend 21% Bronzemetallteilchen in einem Träger aus Styrolharz, aufgelöst in Xylol. Man lässt das Lösungsmittel in einem Strom warmer Luft verdampfen. Beschichtungen anderer Muster und anderer Teilchen können auf eine ähnliche Weise gebildet werden.

#### Beispiel 31

##### Mit Mikrobäschen beschichtete Titanröhrchen

**[0212]** Titanröhrchen, identifiziert als „vor dem Polieren“, wurden als Modellsubstrate für die Beschichtung verwendet. Diese Röhrchen waren in der Dimension dieselben (Durchmesser und annähernde Länge) wie das fertige Seedprodukt, waren aber nicht in einem nachfolgenden Mahlbetrieb poliert worden. Daher war die Oberfläche dieser Röhrchen rauer als die normalen Seedbehälter. Diese Röhrchen wurden angebracht am Zentrum am Ende eines Bohrers mit kleinem Durchmesser (<0,8 mm) mit einem Tropfen von Cyanoacrylatadhäsiv (d.h. Superglue). Die angebrachten Röhrchen wurden dann in eine Lösung von Mikrobäschen (wie auch beschrieben in WO 97/29783) eingetaucht, die annähernd 0,2% Hydroxymethylpopylcellulose und 3% oberflächenaktives Mittel Pluronic F-108 enthielt. Man ließ die Lösung trocknen auf dem Röhrchen bei Raumtemperatur.

**[0213]** Diese Röhrchen wurden dann verglichen mit herkömmlichen polierten Röhrchen auf ihre Echogenizität in einer in-vitro-Phantomvorrichtung. Die polierten Röhrchen waren echogener als unbeschichtete, unpolierte Röhrchen. Dieses (Phantom) wurde erzeugt aus einem herkömmlichen Prostataphantom, verwendet zum Trainieren bei der Insertion von Seeds (erhältlich von Computerised Imaging Reference Systems, Inc, of Norfolk, Virginia, U.S.A), und besaß ein Abteil, das die transrektale Ultraschallsonde akzeptierte, die als eine Führung während der Prozedur verwendet wurde. Die Box wurde auf ihre Seite gedreht derart, dass sich die transrektale Sonde neben dem Testabteil, eher als darunter, befand. Das neue obere Ende der Box wurde entfernt für die Zugänglichkeit und die Phantomanatomie wurde entfernt. Das mit Gel ausgekleidete Abteil wurde dann als ein Wasserbad zum Vergleich der Echogenizität verschiedener Seeds und Röhrchen verwendet.

**[0214]** Qualitative Tests zeigten, dass die beschichteten Röhrchen mindestens so echogen wie herkömmliche Röhrchen waren und diese Aktivität über einen weiteren Bereich von Winkeln relativ zu der Sonde behielten, als die polierten Röhrchen. Zusätzlich wurde unter Verwenden eines Farb-Doppler-Ultraschall-Modus das Vorhandensein von aktiven Mikrobäschen auf dem Röhrchen bestimmt durch die aufleuchtenden Farben von Bläschen, die unter dem Einfluss der Ultraschallenergie brachen. Diese Energie konnte verringert werden derart, dass die Bläschen nicht brachen, während sie ein sehr gutes Bild der Röhrchen selbst lieferte.

## Beispiel 32

## Mikrobläschen-beschichtete Seeds

**[0215]** Die Titan-Seeds zur Verwendung in diesem Beispiel sind Dummy-Seeds, die keinerlei Radioisotope enthalten und so nicht radioaktiv sind.

**[0216]** Titan-Seeds, identifiziert als „vor dem Polieren“, werden als Substrate für die Beschichtung verwendet. Diese Seeds sind in den Abmessungen dieselben wie das fertige Produkt, wurden aber nicht poliert in einem nachfolgenden Mahlbetrieb. Daher ist die Oberfläche dieser Seeds rauer als die normalen Seedbehälter. Diese Seeds sind am Zentrum am Ende eines Bohrers eines kleinen Durchmessers ( $<0,8$  mm) mit einem Tropfen Cyanoacrylat-adhäsive (d.h. Superglue) angebracht. Die angebrachten Seeds werden dann in eine Lösung von Mikrobläschen eingetaucht (wie beschrieben in WO 97/29783), die annähernd 0,2% Hydroxymethylpropyl-cellulose und 3% oberflächenaktives Pluronic F-108 enthält. Man lässt die Lösung auf dem Seed bei Raumtemperatur trocknen.

**[0217]** Diese Seeds werden dann verglichen mit herkömmlichen Seeds auf ihre Echogenizität unter Verwenden einer in-vitro-Vorrichtung. Dieses Phantom wird hergestellt aus einem herkömmlichen Prostataphantom, das zum Training bei der Insertion von Seeds verwendet wird (erhältlich von Computerised Imaging Reference Systems, Inc, of Norfolk, Virginia, U.S.A.) und das ein Abteil besitzt, das die transrektale Ultraschallsonde aufnimmt. Dies wird als eine Führung während der Prozedur verwendet. Um ein annehmbares in-vitro-Phantom zu sein, wird die Box auf ihre Seite gedreht derart, dass die transrektale Sonde sich nun neben dem Testabteil befindet, eher als darunter. Die neue Spitze der Box wird entfernt für die Zugänglichkeit und die Phantom-Anatomie wird entfernt. Das mit Gel ausgekleidete Abteil wird dann als ein Wasserbad zum Vergleich verschiedener Seeds und von Seeds auf ihre Echogenizität verwendet.

**[0218]** Beschichtete Seeds sind so echogen wie herkömmliche Seeds und können jene Aktivität über einen weiteren Bereich von Winkeln relativ zu der Sonde behalten, als die herkömmlichen Seeds. Zusätzlich wird unter Verwenden eines Farb-Doppler-Ultraschallmodus das Vorhandensein von aktiven Mikrobläschen auf dem Seed gezeigt durch die aufleuchtenden Farben der Bläschen, die unter dem Einfluss der Ultraschallenergie brechen. Diese Energie kann derart verringert werden, dass die Bläschen nicht brechen, während ein sehr gutes Bild des Seeds selbst geliefert wird.

## Beispiel 33

**[0219]** Ein herkömmliches Titan-Seed wird beschichtet mit ECHO-COAT™ unter Verwenden des in WO 98/19713 verwendeten Verfahrens.

## Patentansprüche

1. Radioaktive Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie, wobei mindestens ein Teil ihrer Oberfläche beschichtet ist, wodurch die Ultraschallsichtbarkeit der radioaktiven Quelle in vivo verstärkt ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beschichtung umfasst eines oder mehrere der folgenden:

- (i) ein Matrixmaterial, das eine Mehrzahl von kontrastverstärkenden Elementen enthält;
- (ii) Magnesium;
- (iii) eine Flüssigkeit oder ein Polymer, das seine Ultraschallbildgebungseigenschaften beim Erhöhen der Temperatur von Umgebungs- auf physiologische Temperatur ändert;
- (iv) eine Flüssigkeit oder ein Polymer, das seine Ultraschallbildgebungseigenschaften als ein Ergebnis einer Änderung im pH ändert;
- (v) eine im Wesentlichen nichtpolymere biokompatible Verbindung, die eine diskontinuierliche Beschichtung bildet.

2. Beschichtete radioaktive Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie, nach Anspruch 1, bei der die Oberfläche ein äußere Oberfläche der radioaktiven Quelle ist.

3. Radioaktive Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie, nach Anspruch 1, bei der die radioaktive Quelle ein Seed ist.

4. Radioaktive Quelle nach Anspruch 1 oder 3, bei der die kontrastverstärkenden Elemente eines oder mehrere von Bläschen oder Mikrobläschen eines Gases oder eines Vorläufers eines Gases oder Ultra-

schall-reflektierende Teilchen sind.

5. Radioaktive Quelle nach Anspruch 1 oder 3, bei der das Matrixmaterial ein Polymer umfasst.

6. Radioaktive Quelle nach Anspruch 5, bei der das Polymer ist ein Polyurethan, Polyethylen, Polypropylen, Poly(ethylen-co-vinylacetat), teilweise hydrolysiertes Poly(ethylen-co-vinylacetat), Poly(ethylen-co-vinylalkohol), ein Polysilikon, ein Polybutylen, Polyisopren, ein halogeniertes Gummi, ein halogeniertes Elastomer, ein Polymer oder Copolymer eines Vinylalkylens, ein polymeres Ethylenoxid, ein Polyether, ein Polyacrylat, ein Polyeponoxid, ein Polyacrylamid, ein Polypeptid, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Chemglaze A276, S13GLO, YB-71 oder D-11.

7. Radioaktive Quelle nach Anspruch 1 oder 3, bei der das Matrixmaterial eine eingeschmolzene oder geschmolzene Aminosäure oder ein eingeschmolzener Zucker ist.

8. Radioaktive Quelle nach Anspruch 1 oder 3, bei der die ultraschall-reflektierenden Teilchen Teilchen aus Metall, Glas, Silika, Eisenoxid, Sand, Ton, Plastik, oder hohle Mikrokapseln oder feste Mikrokugeln sind.

9. Beschichtete radioaktive Quelle geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie, nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die diskontinuierliche Beschichtung umfasst biokompatible Metalloxydteilchen, Teilchen eines Röntgenstrahlungskontrastmittels, eingefangene Bläschen, Phasentrennungsbereiche, eingefangene Mikrodomänen oder Regionen einer biokompatiblen gasförmigen Substanz oder von Vorläufern für eine biokompatible gasförmige Substanz, ggf. bei Vorhandensein eines biokompatiblen Membranbildungsmaterials.

10. Beschichtete radioaktive Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie, nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die im Wesentlichen nicht-polymere biokompatible Verbindung umfasst einen Zucker, eine Aminosäure, ein festes iodiertes Kontrastmittel, ein Dextrin oder ein festes Lipidmaterial.

11. Beschichtete radioaktive Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie, nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der das Polymer, das seine Ultraschallbildgebungseigenschaften bei Temperaturerhöhung oder einer Änderung im pH ändert, ein Gas aus seiner kovalenten Struktur emittiert.

12. Beschichtete radioaktive Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die Flüssigkeit, die ihre Ultraschallbildgebungseigenschaften bei einer Temperaturerhöhung ändert, eine Flüssigkeit umfasst, die bei einer Temperatur zwischen Umgebungs- und physiologischer Temperatur verdampft.

13. Verfahren zur Herstellung einer beschichteten radioaktiven Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem die Beschichtung umfasst eine im Wesentlichen nichtpolymere biokompatible Verbindung, die eine diskontinuierliche Beschichtung bildet, wobei das Verfahren umfasst Bereitstellen einer Zusammensetzung in Pulverform, umfassend eine nicht-polymere biokompatible Verbindung, und Einschmelzen der Verbindung, um eine Beschichtung auf der radioaktiven Quelle zu bilden.

14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem der Einschmelzschritt ausgeführt wird bei Vorhandensein eines biokompatiblen Gases oder einer Flüssigkeit, die ein Gas beim Erwärmen werden kann.

15. Verfahren zur Herstellung einer beschichteten radioaktiven Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen die Beschichtung Magnesium umfasst, umfassend Dampfabscheidung oder Elektroplattieren von Magnesium oder Eintauchen der radioaktiven Quelle in geschmolzenes Magnesium.

16. Verfahren zum Verbessern der in-vitro-Ultraschallsichtbarkeit einer radioaktiven Quelle, geeignet zur Verwendung in der Brachytherapie, umfassend Versehen mindestens eines Teils der Oberfläche der Quelle mit mindestens einer der Beschichtungen nach Anspruch 1.

17. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem die Oberfläche eine äußere Oberfläche ist.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

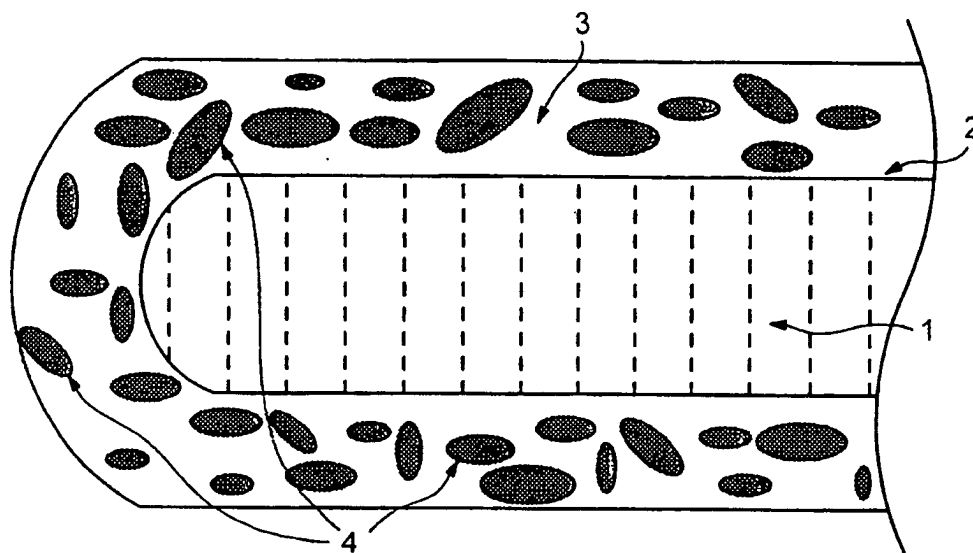


FIG. 1

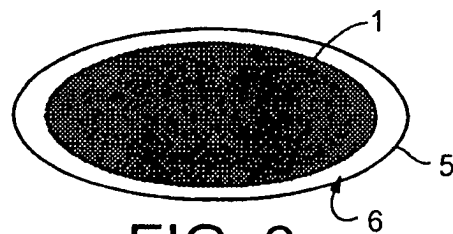


FIG. 2

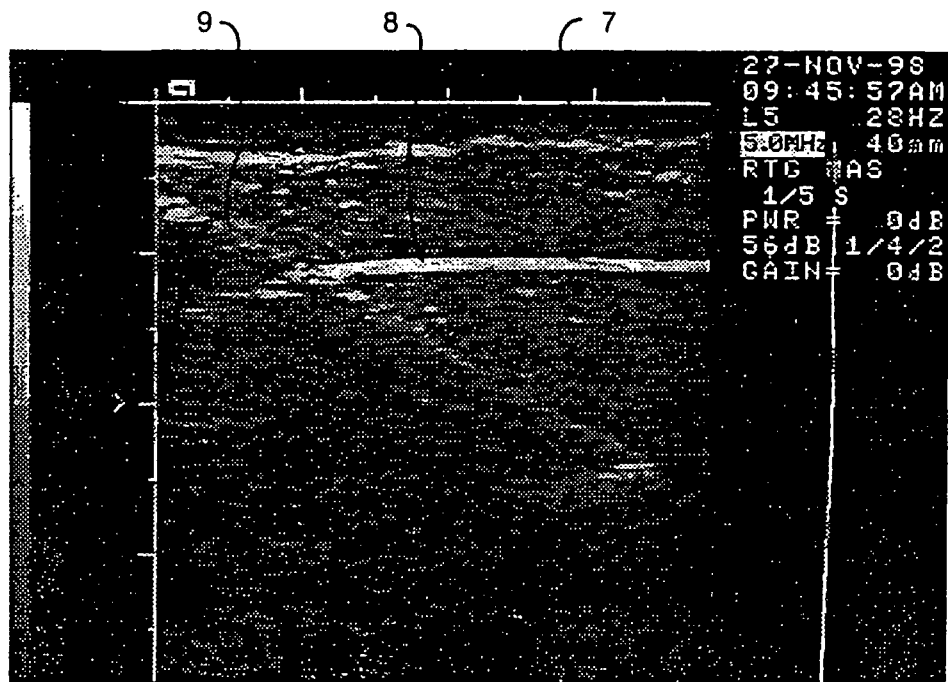


FIG. 3A

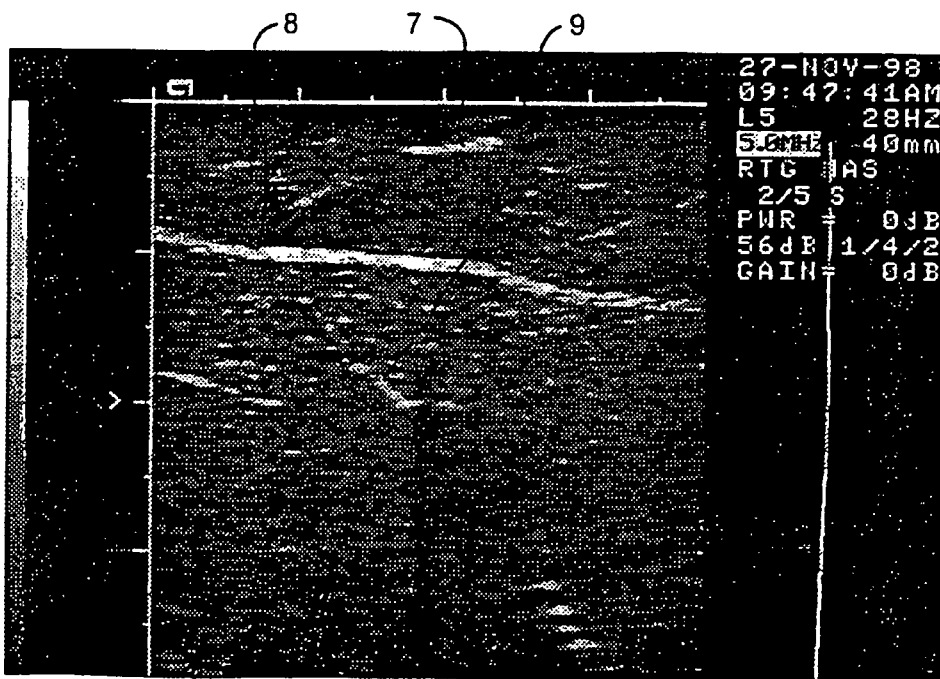


FIG. 3B

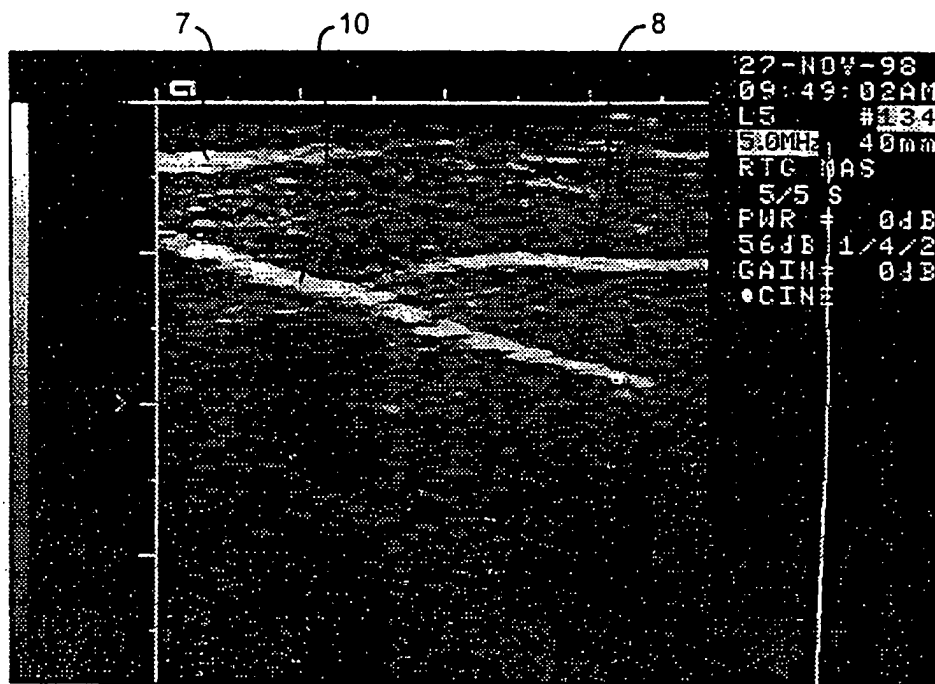


FIG. 3C

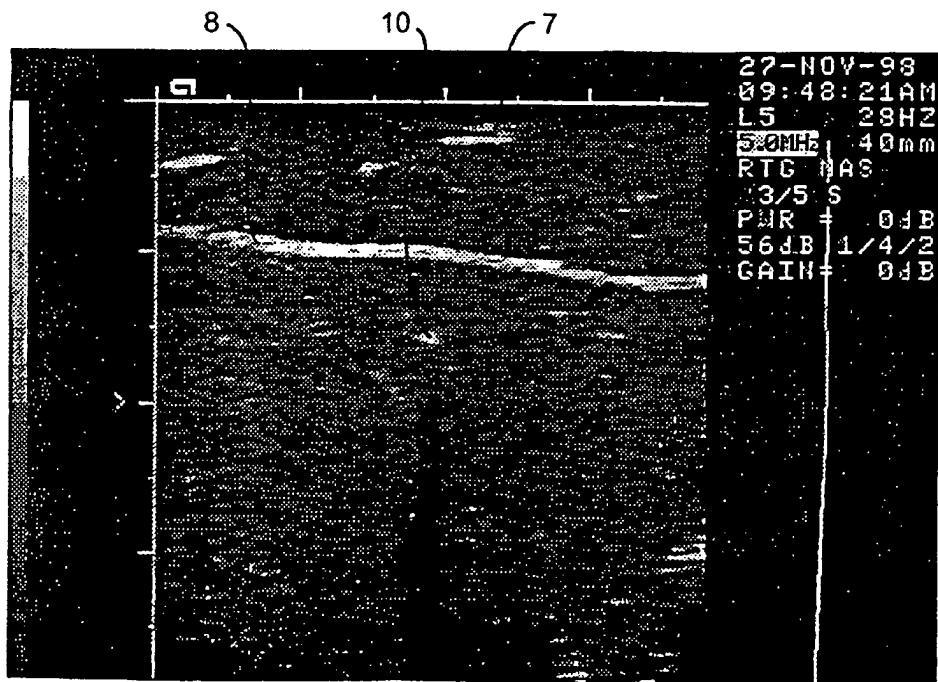


FIG. 3D



